

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GEBELERDE PAPP-A DÜZEYİ İLE
DOPPLER ULTRASON ÖLÇÜMLERİ
VE GEBELİK SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR.SERDAR BALCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Doç.Dr. Sabahattin Altunyurt

İZMİR-2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TABLO LİSTESİ	I,II
ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMALAR	IV
ÖNSÖZ	V
ÖZET	1
SUMMARY	3
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR	19
TARTIŞMA VE SONUÇ	33
KAYNAKLAR	37

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Çalışma grubuna ait genel bilgiler	20
Tablo 2: Kötü gebelik sonuçlarının sayısal ve oransal dağılımı	21
Tablo 3: PAPP-A değerine ait ROC eğrisi	21
Tablo 4: PAPP-A değerine göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	22
Tablo 5: PAPP-A değerine göre uterin arter dopplerinde çentiklenmenin karşılaştırılması	22
Tablo 6: PAPP-A değerine göre uterin arter dopplerinde bilateral çentiklenmenin karşılaştırılması	22
Tablo 7: 15-18. gebelik haftalarında uterin arter PI ortalamalarına ait ROC eğrisi	23
Tablo 8: 15-18. gebelik haftalarında uterin arter PI ortalama değerlerine göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	24
Tablo 9: UAPIort için ortalama, ortanca, en küçük ve en büyük değerleri gösteren tablo	24
Tablo 10: UAPIort için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	24
Tablo 11: UAPIort için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	25
Tablo 12: 20-24. gebelik haftası umbilikal arter PI değerlerine ait ROC eğrisi	26
Tablo 13: 28-32. gebelik haftası umbilikal arter PI değerlerine ait ROC eğrisi	26
Tablo 14: 20-24 ve 28-32. gebelik haftalarında umbilikal arter PI için ortalama, ortanca, en küçük ve en büyük değerleri gösterir tablo	27

Tablo 15: 20-24. gebelik haftası umblikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	27
Tablo 16: 20-24. gebelik haftası umblikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	27
Tablo 17: 28-32. gebelik haftası umblikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	28
Tablo 18: 28-32. gebelik haftası umblikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	28
Tablo 19: 15-18. gebelik haftalarında uterin arter RI ortalama değerlerine ait ROC eğrisi	29
Tablo 20: UARIort için ortalama, ortanca, en küçük ve en büyük değerleri gösteren tablo	29
Tablo 21: UARIort için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	29
Tablo 22: UARIort için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	30
Tablo 23: 20-24. gebelik haftalarında bakılan HC/AC oranı için ROC eğrisi	30
Tablo 24: 28-32. gebelik haftalarında bakılan HC/AC oranı için ROC eğrisi	31
Tablo 25: Gebeliğin 20-24 ve 28-32. haftalarında bakılan fetal biometrik ölçümlere göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması	31
Tablo 26: Gebeliğin 20-24 ve 28-32. haftalarında bakılan fetal biometrik ölçümlere göre bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması	32
Tablo 27: Gebeliğin 20-24 ve 28-32. haftalarında bakılan fetal biometrik ölçümlere göre PAPP-A değerleri	32

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1: IGF, IGFBP ve PAPP-A etkileşimi	7
Şekil 2: IGF'ler hücrese bazda fetal gelişime olan etkileri	8
Şekil 3: Doppler etkisinin şematik çizimi	10
Şekil 4: Kan akım hızının dalga formu olarak gösterilmesi	11
Şekil 5: Doppler indekslerinin şematik açıklaması	12
Şekil 6: Uterin arter doppler dalga formunun normal görüntüsü	13
Şekil 7: Uterin arterde erken diastolik çentik (Notch) ve diastol sonu akım kaybı (EDF)	13
Şekil 8: Normal plasental fonksiyonu değerlendirmede kullanılan biokimyasal ve doppler ultrason belirteçleri	16
Şekil 9: Utero-plasental yetmezlikte değişim gösteren biokimyasal ve doppler ultrason belirteçleri	17
Şekil 10: Uygun planda BPD ölçümü	19
Şekil 11: Uygun planda AC ölçümü	19

KISALTMALAR

PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein-A

AFP: Alfa feto-protein

hCG: Human korionik gonadotropin

IGFBP: Insuline-like Growth Factor Binding Proteins

IGF: Insuline-like Growth Factor

CRL: Baş-popo mesafesi

BPD: Biparietal ap

FL: Femur uzunluğu

HC: Kafa evresi

AC: Karın evresi

SGA: Small for gestastional age

S/D oranı: Sistol-diastol oranı

RI: Rezistans indeksi

PI: Pulsatilite indeksi

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

SS: Standart Sapma

FKH: Fetal Kardiak Hastalık

EMR: Erken Membran Rüptürü

SMA: Spinal Muskuler Atrofi

FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi

GHT: Gestasyonel hipertansiyon

UAPIort: Uterin arter PI ortalama

UARIort: Uterin arter RO ortalama

ROC: Receiving operating curve

*Sayın Hocalarım, değerli Meslektaşlarım, sevgili Ailem ve
bugünlerimi göremeyenlere...*

Dr. Serdar BALCI

ÖZET

Giriş ve Amaç

Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ve buna bağlı perinatal ölüm ya da 32. gebelik haftasından önceki erken doğum altta yatan olası plasental patoloji ile çok yakın ilişkilidir. Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında yapılan uterin ve umbilikal arter doppler akımları ölçümleri, anne kanında bakılan alfa fetoprotein (AFP), human korionik gonadotropin (hCG) düzeyleri plasental yetmezliği erken öngörmek amacıyla en çok araştırılan konulardır. Son olarak gebelik ile ilişkili plazma proteininin (pregnancy-associated plasma protein-A; PAPP-A) düşük serum düzeylerinin kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olabileceği daha önce yapılan bazı çalışmalarda gösterildi. Bu çalışmada amacımız; ilk üç ay testi sırasında bakılan rutin PAPP-A düzeyini, ikinci ve üçüncü üç ay ultrason incelemelerinde fetal biyometrik ölçümleri ve doppler akımlarını (bilateral uterin arter, umbilikal arter) takip etmek ve gelişme geriliği veya diğer gebelik komplikasyonları tanısını mümkün olan en erken gebelik haftasında koyabilmek ve hasta gruplarının gebelik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Prospektif kohort olarak planlanan bu çalışmaya 11-14. gebelik haftasında başvuran 175 tekil gebe kadın dahil edildi. Tüm gebelerin ilk üç ay testi sonuçları kaydedildi; ardından 15-18. gebelik haftalarında bilateral uterin arter renkli pulse doppler ultrason incelemesi, 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında umbilikal arter renkli pulse doppler incelemesi ve fetal biyometrik ölçümleri yapıldı. Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi ve bebeklerin doğum ağırlıkları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, preterm doğum (<37 hafta), prematüre doğum (<32 hafta), erken doğum tehdidi, erken membran rüptürü, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ablasio plasenta, fetal ya da neonatal ölüm bilgileri kaydedildi. Elde edilen veriler ki-kare, Mann Whitney U ve Student t testleri ile analiz edildi.

Sonuçlar

İzlemden çıkan gebeler ayrıldığında kalan 158 hasta çalışma grubunu oluşturdu. İlk üç ay testi sırasında ölçülen PAPP-A değeri için ROC eğrisi çizildi. Sınır değeri (cut-off value) 0,72 MoM alındığında kötü gebelik sonuçları için % 82,4 sensitivite ve % 29,8 spesifisiteye ulaşıldı. 15-18. gebelik haftalarında bakılan sağ ve sol uterin arter PI'nin ortalama değerleri alındı ve ROC eğrisi çizildi. Kötü gebelik sonuçları için sınır değeri % 58,8 sensitivite ve % 48,2 spesifisite ile 1,08'den

kesildi. Uterin arterde olduğu gibi umblikal arter PI değerleri hesaplandı ve ROC eğrisi çizildi. 20-24. gebelik haftalarında umblikal arter PI için sınır değer 1,135 alındığında kötü gebelik sonuçları için % 70,6 sensitivite ve % 48,9 spesifisiteye ulaşıldı. 28-32. gebelik haftalarında umblikal arter PI için ise sınır değer 0,85 alındığında kötü gebelik sonuçları için % 82,4 sensitivite ve % 22,7 spesifisiteye ulaşıldı. 20-24 ve 28-32. gebelik haftalarında fetal biometrik ölçümlere göre hesaplanan gebelik haftası, son adet tarihine göre hesaplanan gebelik haftasından 1 haftanın üzerinde gerilik gösteren gebeler ve 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında ölçülen HC/AC oranları sırası ile 1,15 ve 1,10 üzerinde olan gebeler erken başlangıçlı gelişme geriliği açısından riskli grup olarak kabul edildi. Bu grup ile normal gebeler karşılaştırıldığında gebelik sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p değeri= 0,045) İki grup arasında ortalama bebek doğum ağırlıkları da farklıydı. (p değeri= 0,011)

Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarını ve daha önceki araştırmaları dikkate aldığımızda PAPP-A için, obstetrik komplikasyonlar açısından, kesin olarak belirlenebilen bir sınır değer mevcut değildir. Uterin arter ortalama PI için gebelik sonuçları açısından anlamlı fark yoktu; ancak ortalama bebek doğum ağırlıkları açısından, PI daha düşük olan grubun lehine, anlamlı fark saptandı. Bu sonuç bize yüksek uterin arter PI'nin fetal doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceğini gösterdi. Benzer sonuçlar RI için de elde edildi. Uterin arterde unilateral ya da bilateral çentiklenme gösteren hastaların gebelik sonuçlarında ise hiçbir anlamlı fark saptanmadı. Araştırmamızın sonuçlarına göre, fetal biometrik ölçümler ve HC/AC oranı değerlendirmesi ışığında gebelik sonuçları ve bebek doğum ağırlığı açısından anlamlı bulgular elde etmek mümkün olmuştur.

SUMMARY

Aim

Preeclampsia, intrauterin growth restriction, perinatal death and preterm delivery before 32 weeks of gestation have very close relationship with the placental pathology. Uterine and umbilical artery doppler flow measurements, maternal blood sampling markers alfa fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotrophin (hCG) are the most researched subjects to predict placental failure in the first and second trimesters of gestation. Finally, low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) has been shown to be associated with obstetrical complications by some previous researches. The purpose of this study, was to follow up fetal biometric measurements and doppler flows (bilateral uterine artery and umbilical artery) in second and third trimester ultrasound investigations and to diagnose growth restriction or other obstetrical complications as early as possible and to compare obstetrical results between the groups.

Material and Method

This prospective cohort study includes 175 nulliparous women between 11 to 14 gestational weeks. All pregnant had double tests at 11 to 14 gestational weeks, bilateral uterine color pulsed wave doppler ultrasound investigations at 15 to 18 gestational weeks, umbilical artery color pulsed wave doppler ultrasound investigations and fetal biometric measurements at 20 to 24 and 28 to 32 gestational weeks. All pregnant have been followed up to delivery and the information about preterm labor, preterm (<37 weeks) and premature delivery (<32 weeks), premature rupture of the membranes, gestational hypertension or preeclampsia, gestational diabetes mellitus, ablacio placentae, birth weights, requirement for newborn intensive care unit, fetal or neonatal death has been noted. Chi care test, Mann Whitney U test and Student t test was performed in order to analyse all datas obtained.

Results

Among 175 pregnant, 17 of them have been excluded because of insufficient follow-up and the remaining 158 patients constituted the study group. According to first trimester PAPP-A levels ROC curve was generated. By using a cut-off point of 0,72 MoM, we detected the obstetrical complications, with the sensitivity of 82,4 % and specificity of 29,8 %. Between 15 to 18 gestational weeks, bilateral uterine artery PI mean value was calculated and than ROC curve was generated. With a cut-off point of 1,08, sensitivity was 58,8 % and specificity was 48,2 % for

obstetrical complications. Umbilical artery PI values was measured like uterine artery and ROC curve was generated. When we accept cut-off point 1,135 for umbilical artery PI at 20 to 24 gestational weeks, we detected obstetrical complications, with sensitivity of 70,6 % and specificity of 48,9 %. For 28 to 32 gestational weeks the cut-off point was 0,85. Regarding this value sensitivity and specificity were 82,4 % and 22,7 %, respectively. Patients whose fetal biometric measurement shows retardation more than a week at 20 to 24 and 28 to 32 weeks of gestation and/or whose fetal calculated HC/AC ratios more than 1,15 and 1,10 at 20 to 24 and 28 to 32 weeks of gestation respectively have been accepted as risky group for early onset growth restriction. When we compared this risky group and normal pregnant, we found statistically significant difference about pregnancy outcomes. (p value= 0,045) Similarly, mean birth weights were different, too. (p value= 0,011)

Discussion

According to the current literature and our study results, we could not identify any significant PAPP-A level for obstetrical complications. Although there was no significant relationship between obstetric results and mean uterine artery PI; low PI levels was found in association with higher birth weight. This demonstrates that higher the uterine artery PI levels can result in lower the birth weights. Similar results were found in RI, too. There was no reasonable difference about obstetric results of the patients who had unilateral or bilateral notches on uterine arteries. According to our results, in the light of HC/AC ratios and fetal biometric measurements, it is possible to obtain expressive evidences about obstetrical results and birth weight.

GİRİŞ VE AMAÇ

Preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ve buna bağlı perinatal ölüm ya da 32. gebelik haftasından önceki erken doğum altta yatan olası plasental patoloji ile çok yakın ilişkilidir. Son 25 yılda plasental yetmezliğin tanısını prenatal olarak koyabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında yapılan uterin ve umbilikal arter doppler akımları ölçümleri, anne kanında bakılan alfa fetoprotein (AFP), human korionik gonadotropin (hCG) düzeyleri plasental yetmezliği erken öngörmek amacıyla en çok araştırılan konulardır (1,2,3,4). Son olarak gebelikte ilişkili plazma proteininin (pregnancy-associated plasma protein-A; PAPP-A) düşük serum düzeylerinin kötü gebelik ve yenidoğan sonuçları ile ilişkili olabileceği daha önce yapılan bazı çalışmalarda gösterildi (5).

Düşük serum PAPP-A düzeyleri gebeliğin ilk üç ayında erken başlangıçlı plasental yetmezliğin önemli bir belirtisidir; ancak bunun fetus üzerindeki etkileri gebeliğin ikinci üç ayında fark edilebilir boyutlara ulaşır. Bununla birlikte gebeliğin ikinci üç ayında saptanan büyüme geriliği de kötü gebelik ve yenidoğan sonuçları ile doğrudan ilişkilidir (6,7,8).

11-14. gebelik haftalarında yapılan ilk üç ay testi sırasında rutin olarak anne kanından bakılan PAPP-A ölçümü düşük çıkan hastalara, ikinci üç ayda yapılacak fetal büyüme açısından ayrıntılı ultrason incelemesi ve doppler akım ölçümleri ileride oluşması muhtemel kötü gebelik ve yenidoğan sonuçlarını öngörmeye ve gerekli önlemleri almada yararlı olabilir.

Bu araştırmadaki amacımız; ilk üç ay testi sırasında bakılan rutin PAPP-A düzeyini, ikinci ve üçüncü üç ay ultrason incelemelerinde fetusun kilosu, baş çevresi, biparietal çapı ve karın çevresi ölçümlerini ve doppler akımlarını (bilateral uterin arter, umbilikal arter) takip etmek ve gelişme geriliği veya diğer gebelik komplikasyonları tanısını mümkün olan en erken gebelik haftasında koyabilmek ve hasta gruplarının gebelik sonuçlarını karşılaştırabilmektir.

GENEL BİLGİLER

PAPP-A (Pregnancy-associated Plasma Protein-A)

1974 yılında Linetal tarafından gebe serumundan arındırılan PAPP-A (Pregnancy-associated Plasma Protein-A, Pappalysin-1, EC 3.4.24.79) metalloproteinazlardan metzincin ailesine aittir. PAPP-A gebelikte temel olarak plasentadan sinsityotroblast ve plasental X hücrelerinden üretilir. Gebelik dışında ise özellikle üreme organları, böbrek, kolon, meme ve kemik iliği tarafından üretilir. PAPP-A implantasyonun 28. gününden itibaren anne kanında bulunur ve gebeliğin ilk üç ayında yaklaşık 3 gün arayla ikiye katlanır (9,10). Gebelik boyunca anne kanındaki düzeyi artarak devam eder ve en yüksek seviyesine termde ulaşır.

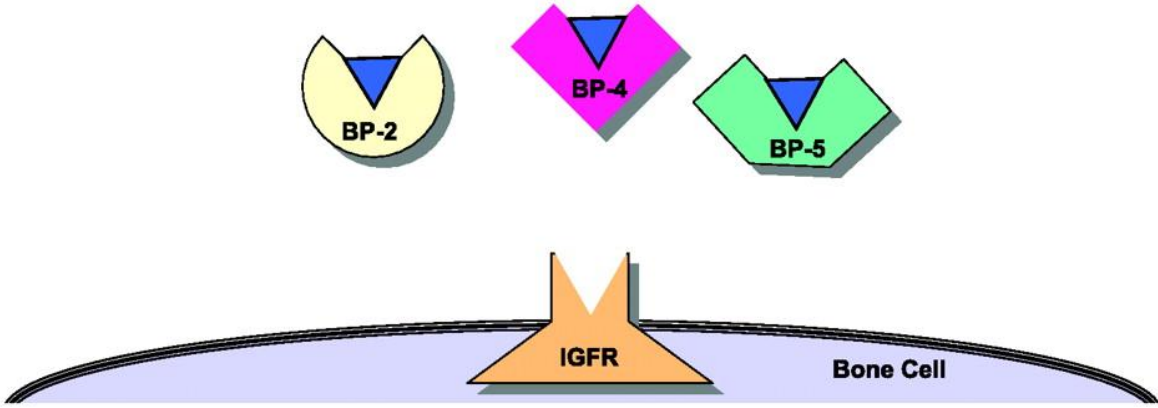
PAPP-A, IGFBP'e (Insuline-like Growth Factor Binding Proteins) spesifik bir proteazdır. (Özellikle IGFBP-4 and IGFBP-5) IGFBP'ler, IGF (Insuline-like Growth Factor) 1 ve 2'ye bağlanarak bu proteinlerin hücre yüzey reseptörleri ile bağlantısını keserler. (Şekil 1) Bu nedenle düşük PAPP-A değerleri düşük bioaktif IGF değerleri ile ilişkilidir. Hücre bölünmesinde ve diferansiyasyonunda etkin roller üstlenen IGF'ler ise embriyogenezde, fetal ve plasental gelişimin düzenlenmesinde çok önemlidirler (10). (Şekil 2) Düşük düzeyleri bozulmuş plasental yapı ve implantasyona yol açabilir. Tüm bunların sonucu ise fetal gelişme geriliğidir.

PAPP-A, ilk olarak gebeliğin ilk üç ayında konjenital anomalilerin taramasında kullanılmaya başlanmıştır. Trizomi 13,18 ve 21'de gebeliğin ilk üç ayında bakılan PAPP-A değerleri normal fetusa sahip gebelikler ile karşılaştırıldığında daha düşüktür.

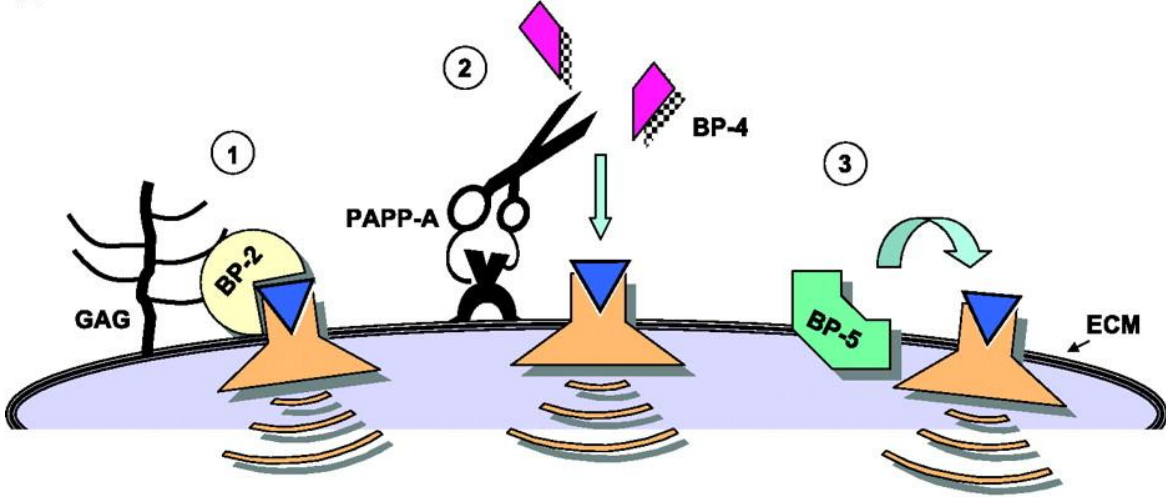
Son yıllarda yapılan birçok çalışma 11-14. gebelik haftalarında ilk üç ay testi sırasında bakılan PAPP-A değeri düşük saptanan gebelerde olası gebelik komplikasyonlarının (İntrauterin gelişme geriliği, spontan abortus, preterm doğum, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, oligohidramnios, intrauterin ölüm, perinatal ölüm gibi) normalden daha sık görülebileceğini ortaya koymuştur. Yükselmiş PAPP-A değerlerinin ise gebelik sonuçları ile hiçbir ilişkisi bulunmamaktadır. Huang ve arkadaşları, gebeliğin ilk üç ayında düşük PAPP-A değeri sahip kadınlarda spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, preterm doğum ve erken membran rüptürünün normalden daha sık görüldüğünü saptamışlardır (11). Yine Spencer ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile düşük doğum ağırlığı, preeklampsi ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (12,13,14). Salvig ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada gebeliğin ilk üç

ayındaki PAPP-A değerleri ile ilk üç ayda ölçülen CRL (Baş-popo mesafesi) ve ikinci üç ayda ölçülen BPD

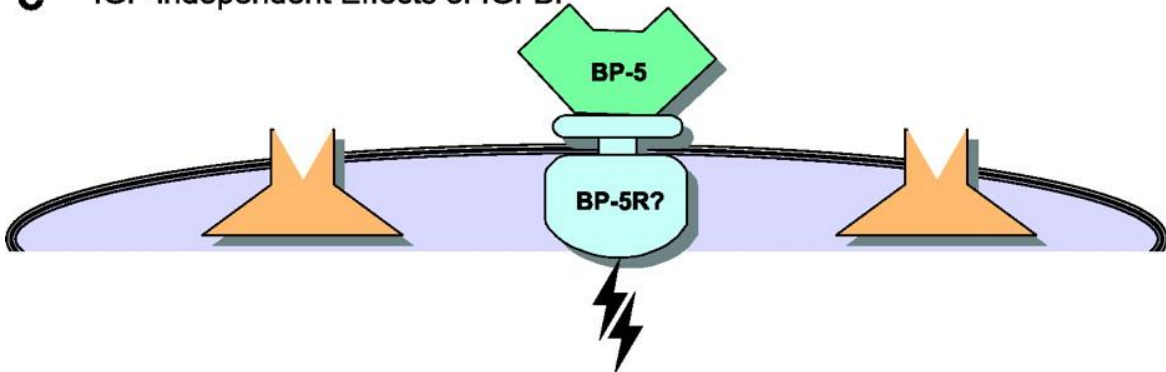
A IGFBP Inhibition of IGF Action



B IGFBP Stimulation of IGF Action

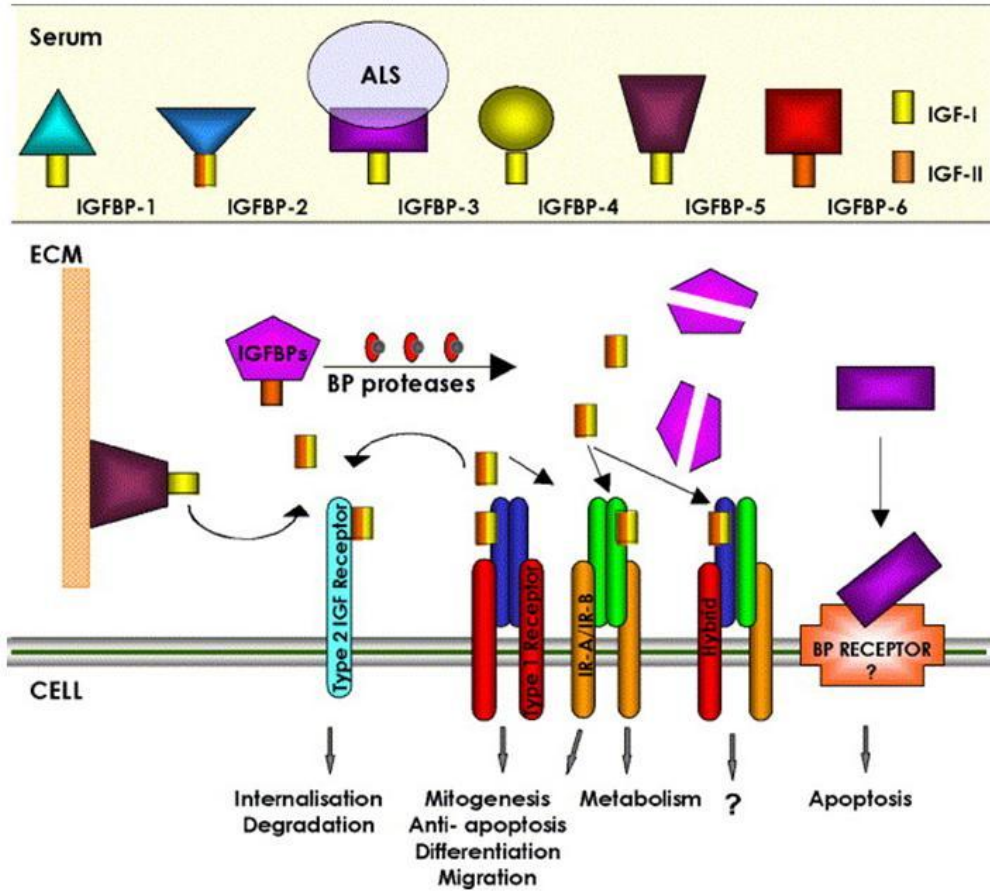


C IGF-independent Effects of IGFBP



Şekil 1: IGF, IGFBP ve PAPP-A'nın etkileşimi

'Cheryl A. Conover. *Insulin-like growth factor-binding proteins and bone metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: E10-E14, 2008.' Aynen alınmıştır



Şekil 2: IGF'lerin hücresel bazda fetal gelişime olan etkileri

'Research Interests, IGF axis. Dr James Beattie, Royal College, University of Strathclyde, Glasgow.' Aynen alınmıştır.

(Biparietal çap) karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 0,3 MoM altındaki değerlerde fetal gelişim belirteçlerinden CRL ve BPD'nin sıklıkla 10 persentilin altında olduğu anlamlı olarak saptanmıştır (15). Gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile gebeliğin ikinci üç ayında bakılan fetal femur, tibia, humerus uzunluğu ve karın çevresi ölçümlerini ilişkilendiren birkaç çalışma da bulunmaktadır (16,17,18,19).

Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında bakılan biyokimyasal belirteçlerin kombine edilmesi ile de kötü gebelik sonuçları erken öngörülme çalışılmıştır. Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile gebeliğin ikinci üç ayındaki yüksek AFP değerlerinin kombinasyonunun SGA (Small for gestastional age), düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum açısından anlamlı olduğu saptanmıştır (20). Yine Kang ve arkadaşları gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile gebeliğin ikinci üç ayı yüksek hCG değerlerinin

kombinasyonunun preeklampsi gelişimi açısından korelasyon gösterdiği sonucuna varmışlardır (21).

PAPP-A 'nın serumdaki düzeyi gebenin ağırlığı ile ters ilişkili plasental ağırlık ile ise doğru orantılıdır. Mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte sigara içen gebelerde PAPP-A değerlerinin içmeyen gebelere göre daha düşük olduğu bilinmektedir (10,22).

DOPPLER ULTRASON

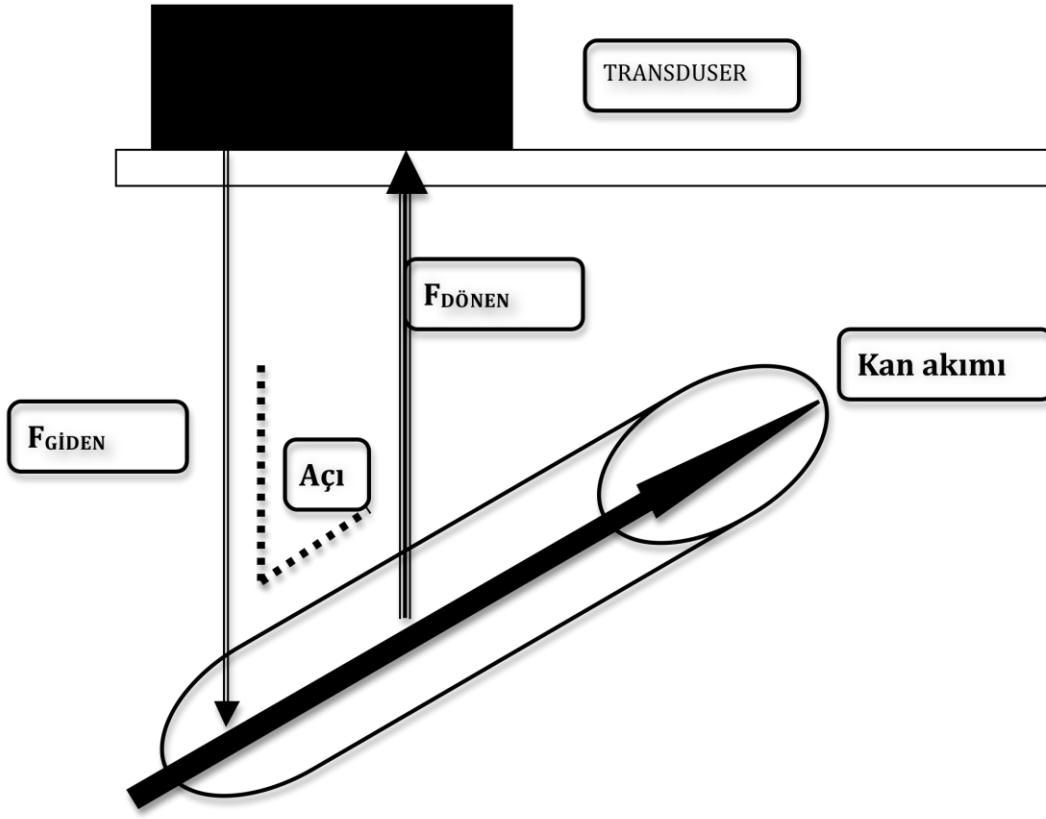
Doppler ultrason, kan akımının değerlendirildiği non-invasiv bir inceleme yöntemidir. Maternal ve fetal doppler velosimetrilerinin ölçümleri, riskli gebeliklerin değerlendirilmesinde ve fetal iyilik halinin öngörülmesinde giderek önemi artan bir tanı yöntemi haline gelmektedir.

Doppler Ultrasonografi Prensipleri

Doppler etkisi, belirli bir kaynaktan gönderilen ses dalgasının rölatif olarak hareket eden belirli bir dokudan döndüğünde frekansındaki değişimin ölçümüdür. Bu değişim frekans kayması olarak ifade edilir. (Şekil 4) Genel olarak obstetrikde ölçülmeye çalışılan çeşitli damarların içerisindeki kan akımıdır. Eğer kan akımı transdusere doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer kan akımı transduserden uzaklaşıyor ise yol uzar ve geri dönen frekans azalır (23).

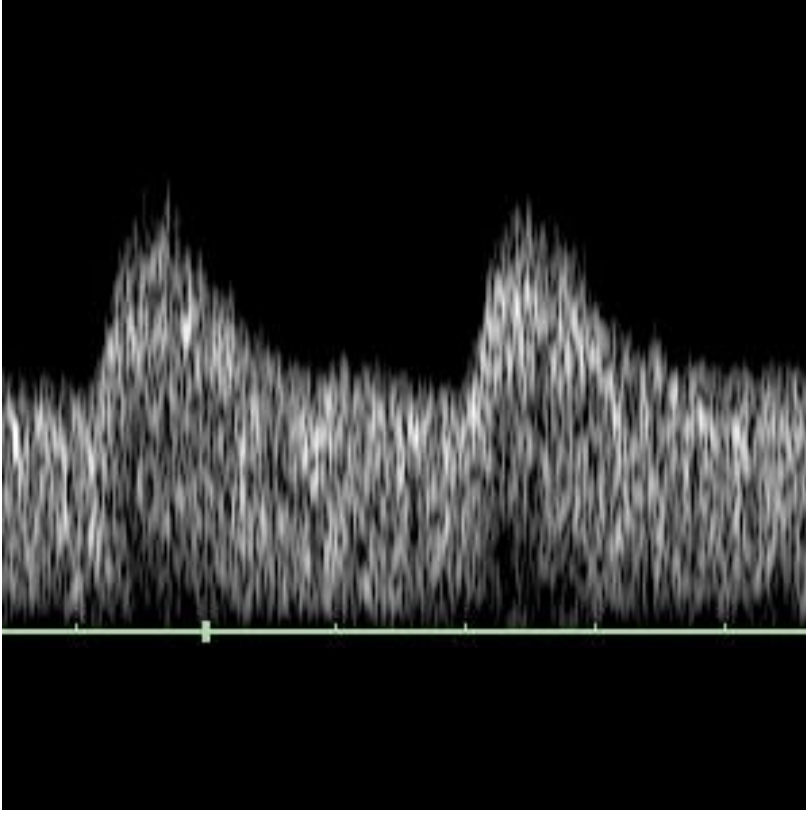
Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kan hücreleri ultrason dalgası üzerine farklı etkiler oluşturur. Dalgalar transdusere doğru ya da ondan uzaklaşarak heryöne doğru dağılmaktadır. Transdusere geri dönen ultrason dalgalarının oranı doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Gönderilen frekans ayarlanabilmektedir. Doku içerisindeki ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızını ölçülen doppler kaymasından hesaplamak mümkündür. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişimler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir (23). (Şekil 5)

DOPPLER ETKİSİNİN ŞEMATİK ÇİZİMİ



$F_{GİDEN}$: İletilen ultrason frekansı
 $F_{DÖNEN}$: Geri dönen ultrason frekansı
Frekans kayması: $F_{GİDEN} - F_{DÖNEN}$
Açı: Akım yönü ile ultrason ışını arasındaki açı

Şekil 3: Doppler etkisinin şematik çizimi



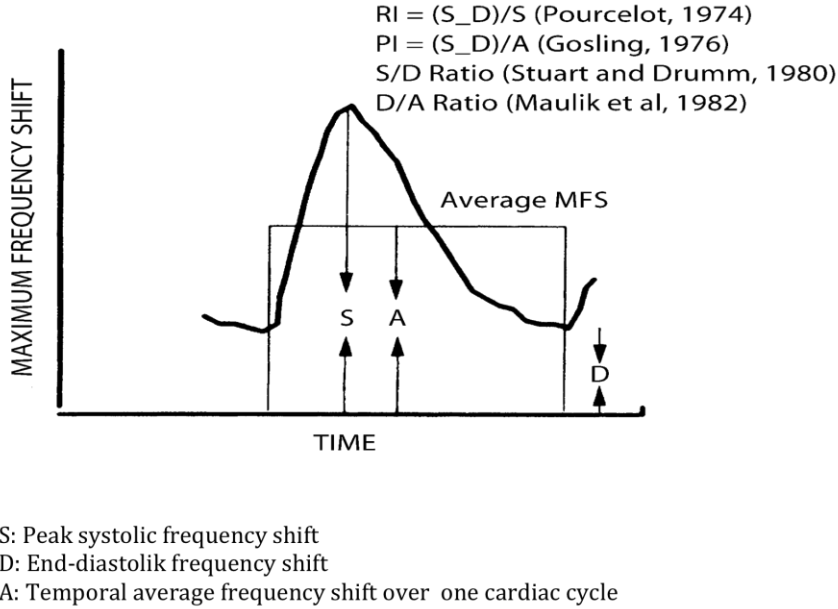
Şekil 4: Kan akım hızının dalga formu olarak gösterilmesi

Oluşturulan kan akım hızı dalga formlarını yorumlamak için çeşitli doppler indeksleri geliştirilmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları S/D oranı (sistol-diastol oranı), RI (rezistans indeksi) ve PI'dir. (pulsatilité indeksi) Bu indekslerin hepsi aslında birer orandır ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdırlar ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler (23). (Şekil 6)

Uterin Arter Doppler Ultrasonu

Uterus, kanlanmasının büyük kısmını iliak arterlerden ayrılan bilateral uterin arterlerden alır. Küçük bir kısım kanlanma ise direk aortadan ayrılan ovarian arterlerin yaptığı anastomozlardan kaynaklanır. İki uterin arter, myometriyum içerisinde iki taraflı 10-15 arkuat artere ayrılır. Bu damarlar uterusu çevreler ve ön ve arka orta hatta anastomozlar yapar. Radial arterler, arkuat arterlerden ayrılır ve uterusun derinlerine doğru ilerleyerek sırası ile basal endometriumu besleyen basal arterlere ve spiral arterlere dallar verirler. İşte bu helikal yapıdaki spiral arterler plasentayı kanlandırırlar. Kan spiral arterlerdeki açıklıklar aracılığı ile desidua basalisten intervillöz boşluğa girer (24).

İmplantasyonun gerçekleşmesi ile birlikte hem uterin arterlerde hem de intrauterin damarlarda bazı fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Spiral arterler gebeliğin birinci ve ikinci üç ayları sırasında trofoblastların invazyonuna uğrayarak uteroplasental damarlar haline dönüşmektedir. Bu dönüşüm uterin arterlerin kan akımının klasik doppler görüntüsünde end-diastolik bölümde bir artış şeklinde gözlenir. (Şekil 7) Bu fizyolojik dönüşümler sırasında nedeni tam olarak anlaşılamayan bazı kusurlar plasental yetmezlik ile sonuçlanmakta, bu da yüksek riskli gebelikler adı verilen ve kötü gebelik sonuçlarının görülme olasılığının arttığı bir grubu oluşturmaktadır. Yetersiz plasantasyon sonrası uterin arter doppler akımlarına ait RI, PI ve S/D gibi ölçümler değişiklik göstermekte ve erken diastolik çentik olarak adlandırılan uterin arter dalga formu değişikliği meydana gelmektedir (24). (Şekil 8)

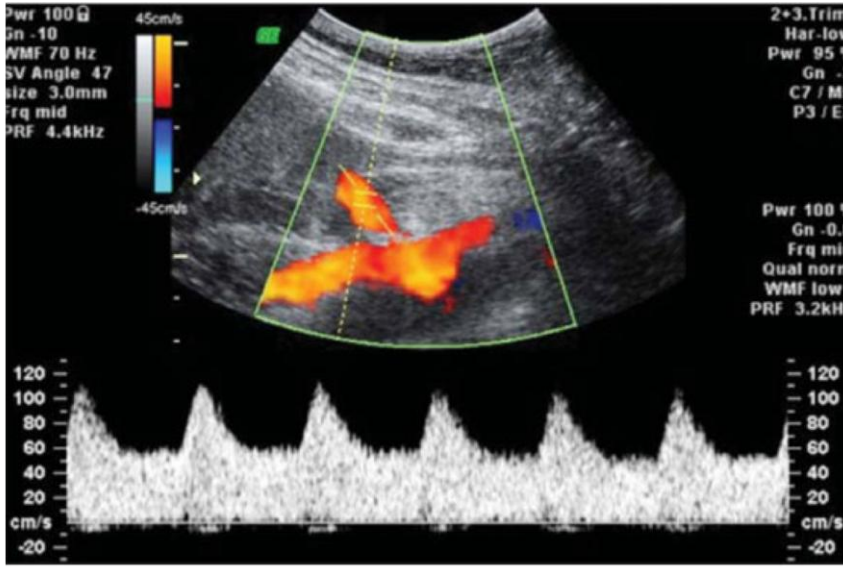


Şekil 5: Doppler indekslerinin şematik açıklaması

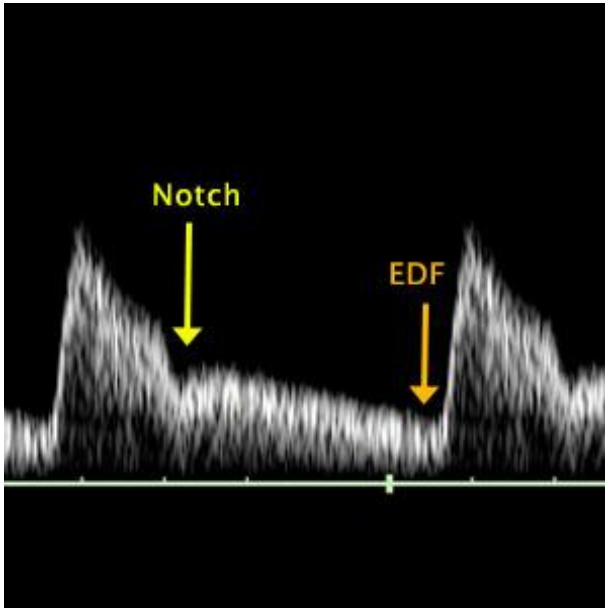
'Dev Maulik, Ivica Zalud. Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Chapter 4. Figure 4.12' Aynen alınmıştır.

Gebeliğin ilk ve ikinci üç ayında ölçülebilen bu değişiklikleri inceleyerek riskli gebelikleri ve kötü gebelik sonuçlarını erken öngörmeyi amaçlayan birçok literatür çalışması bulunmaktadır. Van Den Elzen ve arkadaşlarının 352 gebede yaptığı bir çalışmada 12. gebelik haftasında ölçülen uterin arter PI değerleri yüksek olanlarda IUGR ve preeklampsi görülme olasılığı daha yüksek saptanmıştır (25). Martin ve arkadaşları 3195 gebenin uterin arter doppler akımlarını 11-14. gebelik haftalarında ölçmüşlerdir. PI değeri %95 persantilin üzerinde bulunanlarda preeklampsiyi %27 sensitivite ile

öngörebilmişlerdir (26). Gomez ve arkadaşları ise 11-14. gebelik haftalarında ölçülen uterin arter PI değeri yüksek çıkan gebelerde gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların daha fazla görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (27). Campbell ve arkadaşlarının 1983 yılında yaptığı çalışmada uterin arterlerde rezistans artışı saptanan gebelerde preeklampsi, preterm doğum ve gelişme geriliği görülme oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (28). Dugoff ve arkadaşları ise artmış uterin arter RI ile preklampsi ve SGA gelişimi arasında anlamlı ilişkiyi göstermişlerdir (29). Gebeliğin ikinci üç ayında uterin arter doppler ölçümleri ile gebelik sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar da bulunmaktadır.



Şekil 6: Uterin arter doppler dalga formunun normal görüntüsü



Şekil 7: Uterin arterde erken diastolik çentik (Notch) ve diastol sonu akım kaybı (EDF)

Harrington ve arkadaşlarının 1233 gebede gebeliğin 20 ve 24. haftalarında ölçtükleri uterin arter doppler akımlarından ikisinde de RI %95 persantalin üzerinde olan veya uterin arterlerde erken diastolik çentik saptananlarda preeklampsiyi %77,3 sensitivite ile öngörmek mümkün olmuştur (30). Aynı araştırmacıların 12-16. gebelik haftalarında 652 gebede ölçtükleri doppler akımlarında bilateral uterin arterlerde erken diastolik çentik saptananlarda preeklampsi %93 sensitivite ve %69 spesifite ile öngörülebilmıştır (31). Steel ve arkadaşları 1014 gebenin 18 ve 24. gebelik haftalarında uterin arter doppler akımlarını ölçmüş ve RI 0,58'in üzerinde olanlarda preeklampsiyi %63 sensitivite ile tanıyabilmiştir (32). Bower ve arkadaşları ise 2058 gebenin 18-22. gebelik haftalarında uterin arter doppler akımlarını incelemiş, RI %95 persantilin üzerinde olan veya uterin arterde erken diastolik çentik olan vakaları ayırmış ve preeklampitik olguların %75'inde bu bulguların varlığını öne sürmüşlerdir (33).

Umbilikal Arter Doppler Ultrasonu

Umbilikal arter, doppler velosimetrisinin ilk incelenen fetal damarıdır ve ilk günden beri her zaman fetal dolaşımın en çok araştırılan damarı olmuştur. Hiçbir nöral ya da endokrin düzenleyici mekanizmaya sahip olmayan bu damara gösterilen aşırı önemin sebebi olarak doppler ultrason ile ölçümünün nisbeten kolay olması ya da plasenta ile fetus arasında fetal dolaşımın vital komponenti olması sayılabilir. (Şekil 9) Utero-plasental ünitenin en iyi göstergesi olan bu damarın doppler akımlarına ait klinik değerlendirmeler genel olarak S/D oranı, PI ve RI ölçümleri ile yapılır.

Umbilikal arter kan akım hızı dalga formları abdominal insersiyonda ve plasental insersiyonda biraz farklıdır. İndeksler fetal abdominal duvarda, plasental insersiyondan daha yüksektir. Bununla birlikte aradaki fark çok küçüktür ve pratikte dalga formlarını her zaman aynı yerden elde etmek önemli değildir. Normal bir gebelikteki umbilikal arter akım hızı dalga formları hem sistolde hem de diastolde, yüksek hızda ileriye akımlı, karakteristik düşük direnç paternine sahiptir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında umbilikal arterin akım hızı dalga formları değişir. Gebeliğin ilk üç ayında diastol sonu akımı sıklıkla yoktur ve ilerleyen haftalarla birlikte diastolik komponent artar. Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte plasentanın büyümesi ve villus sayısındaki artış, umbilikal-plasental vasküler ağacın genişlemeye devam etmesine ve bu nedenle vasküler direncin düşmesine sebep olur. Plasental vasküler direncin düşmesine bağlı olarak da S/D, RI ve PI oranları düşer. Plasental yetersizlik varlığında yüksek bir plasental direnç vardır ve bu da umbilikal arter dalga formunun diastolik komponentinde bir azalma şeklinde kendini gösterir. Sonuç olarak S/D, RI ve PI oranlarının hepsinde yükselme göze çarpar. Plasental yetmezlik zamanla kötüleştikçe diastolik hız

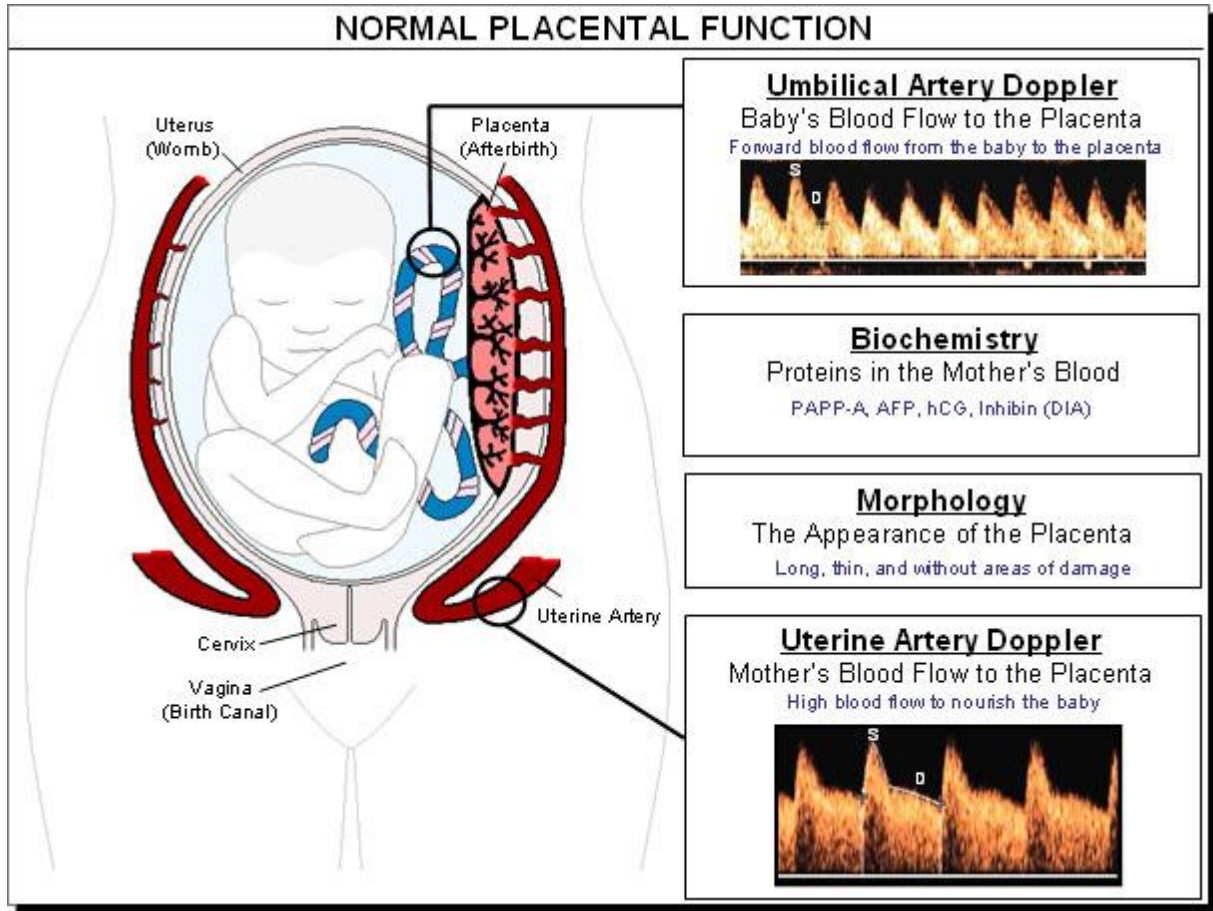
azalır, yok olur ve en son tersine döner. Umbilikal arterin klasik doppler görüntüsündeki diastolik akım kaybı, yokluğu hatta ters akım varlığı her zaman patolojik kabul edilir (34). (Şekil 10)

Ghosh ve arkadaşlarının 353 gebede yaptığı çalışmada uterin arter ve/veya umbilikal arter patolojik doppler bulgularının fetal gelişme geriliği açısından anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır (35). Arauz ve arkadaşları ise 43 ciddi preeklampatik gebenin 27-33. haftalardaki umbilikal arter doppler akımlarını incelemişler ve PI indeksi %95'in üzerinde olan ya da patolojik dalga formu gösterenlerde perinatal sonuçların daha kötü olduğunu saptamışlardır (36). Diğer taraftan Stampaliya ve arkadaşları ise, 2010 yılında yayınladıkları 14185 gebeyi içeren Cochrane incelemesinde uterin arter ve umbilikal arter doppler ultrason bakışının düşük riskli gebelerde anne ya da bebeğe bir faydası olmadığını ileri sürmüşlerdir (37).

FETAL BİOMETRİK ÖLÇÜMLER

Ultrasonografik biyometri, fetal gelişimin izleminde önemli bir tanısal araçtır. Kötü büyüyen fetusların saptanmasındaki en önemli yol, topluma dayanılarak hesaplanan referans tablolarını kullanmaktır. Ultrasonografik ölçümler sırasında en çok kullanılan parametreler BPD (biparietal çap), FL (femur uzunluğu), HC (kafa çevresi) ve AC'dir. (karın çevresi) Bunların dışında fetal gelişme geriliğini en iyi gösteren parametrelerden biri ise HC/AC oranıdır.

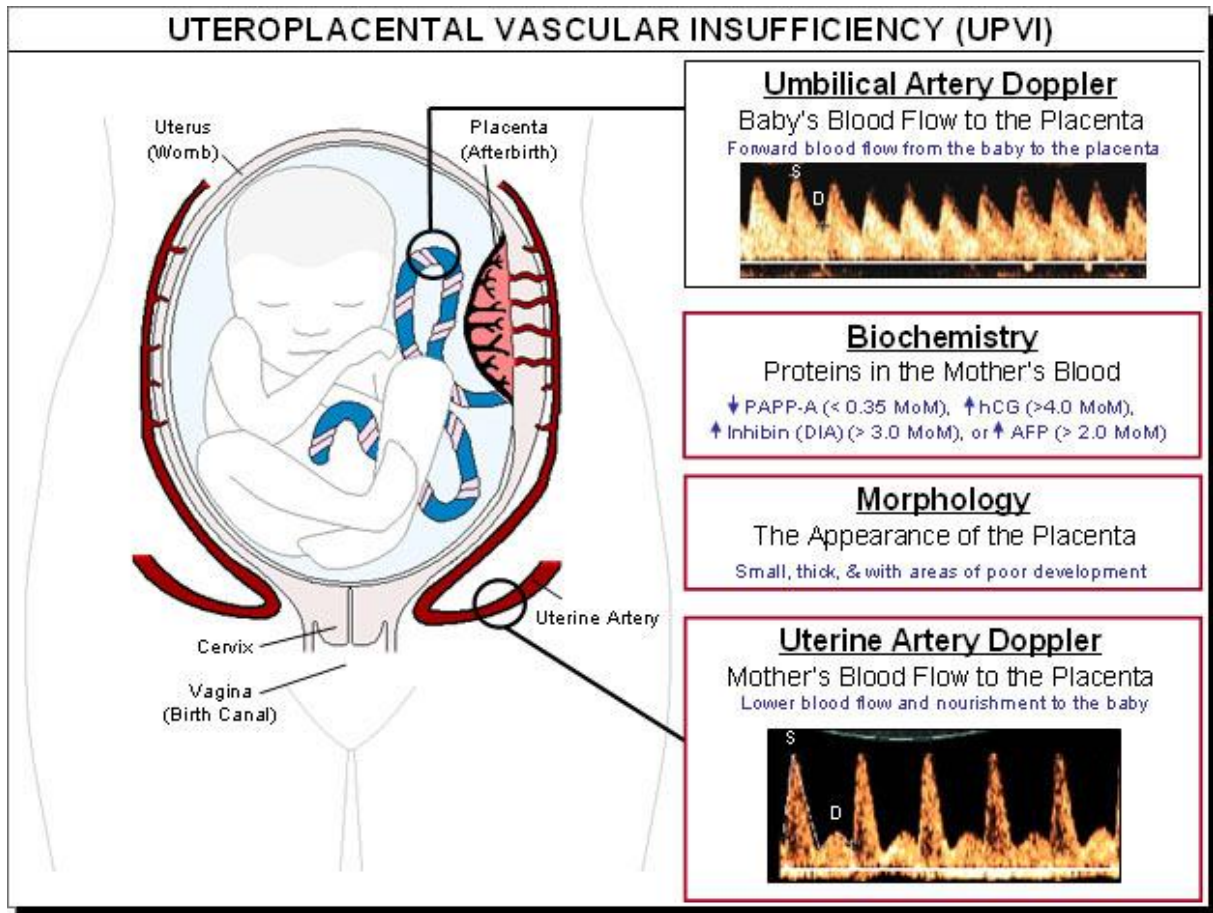
Fox ve arkadaşları 252 gebe üzerinde gebeliğin 18-24. haftaları arasında yaptıkları ölçümlerde HC/AC oranını tahmini fetal ağırlığa oranlamışlar ve %90 percentilin üzerini patolojik kabul etmişlerdir. Yine Fox ve arkadaşlarının 239 gebede yaptığı bir diğer çalışmada PAPP-A değeri HC/AC oranı ve gebelik sonuçları karşılaştırılırken %90 percentilin üzeri patolojik olarak sayılmıştır (38,39). Blackwell ve arkadaşları ise gebelik yaşı 24. haftadan küçük olanlarda HC/AC oranı ile kordosentez sırasındaki asit-baz durumunu araştırırken bu oranı %95 percentilin üzeri olarak kabul etmişlerdir (40).



Şekil 8: Normal plasental fonksiyonu değerlendirmede kullanılan biokimyasal ve doppler ultrason belirteçleri

'www.mountsinai.on.ca. Leslie Proctor, *Resources for patients*, 2009.' Aynen alınmıştır.

Salvig ve arkadaşları ise gebeliğin ilk üç ayında ölçülen PAPP-A değerini ilk ve ikinci üç ayda baktıkları sırası ile CRL (baş-popo mesafesi) ve BPD ile karşılaştırmışlar ve PAPP-A değeri 0,3 MoM altında olanlarda bu ultrasonografik ölçümlerin %10 persentilin altında kaldıklarını bulmuşlardır. Bu sonuçları plasental yetmezliğin bir göstergesi olan PAPP-A'daki düşüklüğe eşlik eden gelişme geriliğinin ultrasonografik erken belirteçleri olarak yorumlamışlardır (15). Leung ve arkadaşları 2760 gebede ilk üç ay PAPP-A ve CRL ölçümlerini



Şekil 9: Utero-plasental yetmezlikte değişim gösteren biokimyasal ve doppler ultrason belirteçleri

'www.mountsinai.on.ca. Leslie Proctor, Resources for patients, 2009.' Aynen alınmıştır.

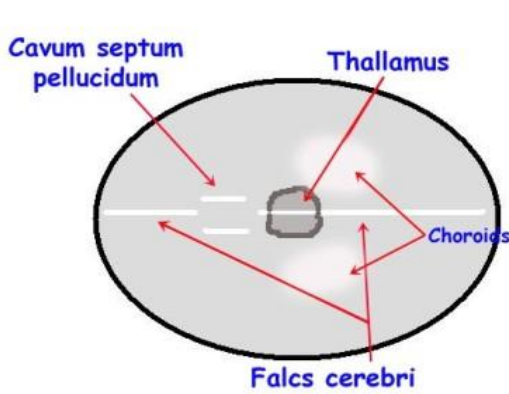
doğum ağırlıkları ile karşılaştırmışlar ve iki belirteçin de SGA açısından bağımsız birer gösterge oldukları sonucuna varmışlardır. Yine Leung ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları iki çalışmada sırası ile 607 ve 594 gebe kadında gebeliğin ilk üç ayında maxiller kemik uzunluğu ve gebeliğin ikinci üç ayında BPD, FL, AC ölçümleri gebeliğin ilk üç ayında bakılan PAPP-A değeri ile karşılaştırılmıştır. Bu iki çalışmada maxiller kemik uzunluğu, FL ve AC ölçümleri ile PAPP-A değerleri arasında pozitif bağ bulunmuştur (16,17,18). Prefumo'nun 514 gebede yaptığı benzer bir çalışmada da 10-14. gebelik haftalarında bakılan PAPP-A düzeyi ile yine aynı haftalarda ölçülen fetal humerus, femur ve tibia kemiklerinin uzunlukları arasında pozitif bağ saptanmıştır (19). Tüm bu çalışmalara rağmen belirli zamanlarda, özellikle gebeliğin erken haftalarında, yapılan fetal biometrik ölçümler ile gebelik sonuçlarını karşılaştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

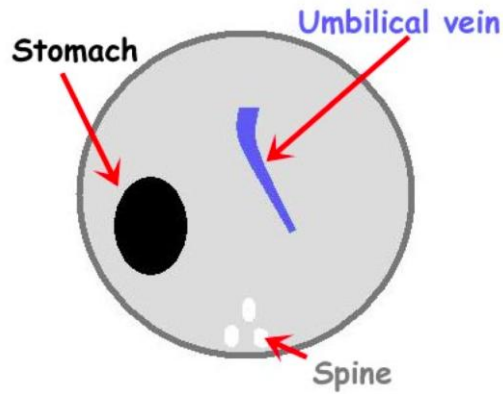
Prospektif kohort olarak planlanan bu çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniği'ne Eylül 2009 ve Şubat 2010 arasında 11-14. gebelik haftasında başvuran 175 tekil gebe kadın dahil edildi. Tüm gebelerden etik kurul tarafından kabul edilen, çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildiklerini ve kendi rızaları ile katıldıklarını gösteren onam alındı. Tüm gebelerin yaş, gravite, parite, sigara kullanımı, kronik hastalık, ilaç kullanımı, önceki gebelik öyküsü, son adet tarihi, ilk üç ay testi sırasındaki ağırlık bilgileri kendilerine sorularak kaydedildi. Çalışmaya katılan gebelerin ilk üç ay testi sonuçları kaydedildi; ardından 15-18. gebelik haftalarında bilateral uterin arter renkli pulse doppler ultrason incelemesi, 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında umbilikal arter renkli pulse doppler incelemesi ve fetal biometrik ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler Voluson 730 Expert Color Doppler ultrason cihazı kullanılarak yapıldı. Tüm ultrasonografik ölçümler tek bir kişi tarafından yapıldı ve bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Gebeler supin yatış pozisyonunda iken ultrason probu inguinal ligamana paralel olarak yerleştirildi. Bilateral uterin arterler eksternal iliak arterleri çaprazladığı yerde bulundu ve dalga formları pulse waved doppler kullanılarak ölçüldü. Birden fazla ölçüm alınarak en iyi dalga formu olan ölçüm kaydedildi. Ölçülen dalga formlarında uterin çentiklenme (notch) olanlar, tek veya iki taraflı, kaydedildi. Heriki uterin arter PI, RI ölçüldü ve bunların ortalaması alınarak kaydedildi. 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında ise gebe supin yatış pozisyonunda iken prob abdomen üzerinde dolaştırılarak amnion mayii içerisinde umbilikal kordun en uygun kısmı bulundu ve fetusun hareketsiz olduğu anda umbilikal arter doppler akımları ölçüldü. Birden fazla ölçüm alındı ve en iyi dalga formu olan ölçüm kaydedildi. Doppler akım indeksleri S/D, RI ve PI ölçüldü ve kaydedildi. Ölçülen dalga formlarında diastolik akım kaybı, yokluğu veya ters akım olanlar kaydedildi. 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında fetal BPD, HC, AC ve FL değerleri ölçüldü ayrıca HC/AC oranı hesaplandı ve kaydedildi. BPD ölçümü, talamus ve cavum septum pellucidumun görüldüğü fetal başın transvers görüntüsünde, kafatası çizgisinin dış sınırından karşı tarafta iç sınırına dek ölçüldü. (Şekil 11) Yine aynı fetal baş pozisyonunda HC ölçümü elektronik eliptik kaliper kullanılarak yapıldı. AC ölçümü, mide gazının ve umbilikal venin görüldüğü transvers fetal abdominal planda elektronik kaliper kullanılarak yapıldı. (Şekil 12) FL ölçümü, femur proksimal ucunun dış yüzünden (büyük trokanter) femur gövdesi boyunca distal uca kadar (distal epifiz dahil edilmeden) doğrusal bir çizgi çizilerek yapıldı. Çalışmaya dahil edilen gebeler doğuma kadar takip edildi ve bebeklerin doğum ağırlıkları, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, preterm doğum (<37 hafta), prematüre doğum (<32 hafta), erken doğum tehtidi, erken membran rüptürü, gestasyonel

hipertansiyon veya preeklamps, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), ablasio plasenta, fetal ya da neonatal ölüm bilgileri kaydedildi.

Gestasyonel hipertansiyon tanısı 20. gebelik haftasından sonra arteryel kan basıncı değeri 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülen, preeklamps tanısı ise bu kan basıncı değerlerine eşlik eden proteinürisi (24 saatlik idrarda 300 mg/dl ve üzeri) olan hastalara kondu (41,42). 37. gebelik haftası öncesinde gerçekleşen doğumlara preterm doğum 32. gebelik haftası öncesindekilere ise prematüre doğum tanısı kondu. GDM tanısı, gebeliğin 24. haftası sonrasında yapılan 50 gr ve 100 gr şeker yükleme testlerine göre konuldu. 50 gr şeker yükleme testinde açlık kan şekeri 105 mg/dl'nin üzerinde ya da 1. saat plasma şekeri 140 mg/dl ve üzerinde olanlara 100 gr şeker yükleme testi yapıldı. 100 gr şeker yükleme testinde kan şekeri sırası ile açlık 105, 1. saat 190, 2. saat 165, 3. saat 145 değerleri baz alındığında en az iki ölçümü bu değerlere eşit veya üzerinde olan gebelere gestasyonel diabetes mellitus tanısı kondu (43,44,45).



Şekil 10: Uygun planda BPD ölçümü



Şekil 11: Uygun planda AC ölçümü

'*Ultrasoundpaedia.com. 2nd Trimester Ultrasound.*' Aynen alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15.0) programı kullanılarak ki kare, Mann Whitney U ve Student t testleri ile analiz edildi. Gebelik sonuçlarını öngöreceğini varsaydığımız parametreler ROC eğrisi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 175 tekil gebeliğe sahip kadın dahil edildi. Bu gebeliklerden 3 tanesi missed abort, 1 tanesi ise Trizomi 21 saptanması nedeni ile termine edildi. 13 hasta çalışmanın farklı

kesimlerinde izlemiden çıktı. Kalan 158 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Çalışma grubunu oluşturan kadınların ortalama yaşı 27,9 (17-41), 11-14. ilk üç ay testi sırasında ortalama ağırlıkları 62,8 (42-108) olarak hesaplandı. 64 hastanın ilk gebeliği idi. 10 gebede Rh uyuşmazlığı saptandı. Daha önce gebeliği olanlar içerisinde 18 hastada kötü gebelik öyküsü (Fetal kalp hastalığı, IUGR, preeklampsi, GDM gibi) vardı. Çalışma grubuna ait genel bilgiler Tablo 1’de sunuldu.

Tablo1: Çalışma grubuna ait genel bilgiler

Sayı: 158	Sayı, Ortalama Değer±SS veya Oran	Özellikler
Yaş	27,9±4,4	Alt-üst sınır: 17-41
Ağırlık	62,8±10,1	Alt-üst sınır: 42-108
Sigara	8 (%5,06)	2-8 adet/gün
İlk Gebelik	64 (%40,5)	
Önceki Kötü Gebelik Öyküsü	18 (%11,4)	GHT, Preeklampsi, GDM, Preterm doğum, EMR, İUGR, Prematürite, Trizomi 21, FKH, Renal agenezi, Ventrikülomegali, Anensefali, Spina bifida, SMA
Eşlik Eden Hastalık	13 (%8,2)	Hipo-Hipertiroidi, FMF, Psöriazis, Kalp kapak hst., Kronik HT, Astım, Talasemi taşıyıcılığı
İlaç Kullanımı	7 (%4,4)	Levotiroksin, Kolşisin, Alfa metil dopa

SS: Standart Sapma, **FKH:** Fetal Kardiyak Hastalık, **EMR:** Erken Membran Ruptürü, **SMA:** Spinal Muskuler Atrofi, **FMF:** Ailesel Akdeniz Ateşi

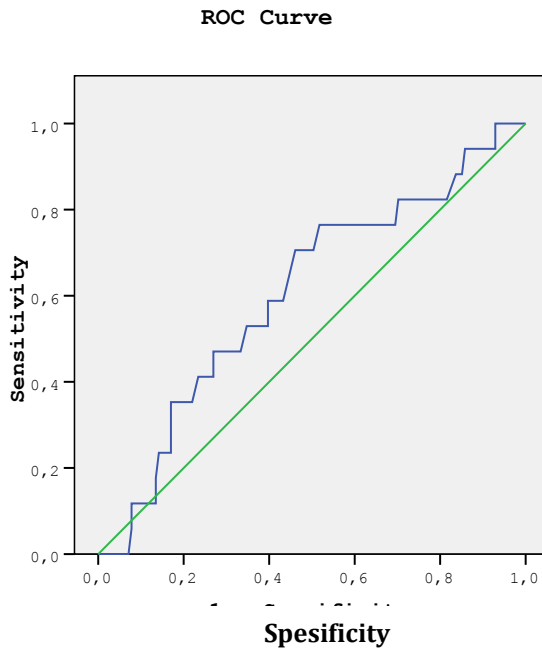
Çalışmaya katılan gebelerin izlemlerinde gelişen GHT, preeklampsi, erken doğum tehdidi, erken membran ruptürü (EMR), preterm (<37 hft) ya da prematüre (<32 hft) doğum, yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr), ablasio plasenta sonuçları kötü gebelik sonucu olarak kabul edildi. Bunlardan en az birtanesinin içeren toplam 17 (% 10,75) gebe saptandı. Toplam 10 hastada (%6,32) GDM saptandı ancak kötü gebelik sonucu olarak kabul edilmedi. Kötü gebelik sonuçları Tablo 2’de sunuldu.

Tablo 2: Kötü gebelik sonuçlarının sayısal ve oransal dağılımı

	Sayı	Yüzde
GHT/Preeklampsi	5 (3/2)	3.16
Erken doğum tehdidi	1	0.63
Erken membran rüptürü	4	2.53
Preterm doğum	14	8.86
Prematüre doğum	-	-
YD yoğun bakım ihtiyacı	7	4.43
Düşük doğum ağırlığı	7	4.43
Ablasio plasenta	-	-

11-14. gebelik haftalarında ilk üç ay testi sırasında ölçülen PAPP-A değeri için ROC eğrisi çizildi. Sınır değer (cut-off value) 0,72 MoM alındığında kötü gebelik sonuçları için % 82,4 sensitivite ve % 29,8 spesifisiteye ulaşıldı. (Tablo 3) PAPP-A için referans değer olarak 0,55 MoM alınarak çalışma grubu ikiye bölündü (12,13,14,15). Bu iki grup gebelik sonuçları, uterin arter doppler ultrasonunda çentiklenme ve bilateral çentiklenme açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Bulgular Tablo 4,5,6'da sunuldu. PAPP-A değeri anne yaşı, ilk üç testi sırasında anne ağırlığı ve bebek doğum ağırlıkları ile de karşılaştırıldı; ancak anlamlı bir fark oluşmadığı görüldü.

Tablo 3: PAPP-A değerine ait ROC eğrisi



Tablo 4: PAPP-A değerine göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

PAPP-A	Kötü Gebelik sonucu		Toplam
	<u>YOK</u>	<u>VAR</u>	
<0,55	21(%91,3)	2(%8,7)	23(%100)
≥0,55	120(%88,9)	15(%11,1)	135(%100)

*Ki kare testi: p değeri= 0,73

Tablo 5: PAPP-A değerine göre uterin arter dopplerinde çentiklenmenin karşılaştırılması

<u>PAPP-A</u>	<u>Uterin Çentik Var</u>	<u>Uterin Çentik Yok</u>	<u>Toplam</u>
<0,55	7 (%30,4)	16 (%69,6)	23 (%100)
≥0,55	30 (%22,2)	105 (%77,8)	135 (%100)
<u>Toplam</u>	37 (%23,4)	121 (%76,6)	158 (%100)

*Ki kare testi: p deperi= 0,39

Tablo 6: PAPP-A değerine göre uterin arter dopplerinde bilateral çentiklenmenin karşılaştırılması

<u>PAPP-A</u>	<u>Bil. Uterin Çentik Var</u>	<u>Bil. Uterin Çentik Yok</u>	<u>Toplam</u>
<0,55	-	23 (%100)	23 (%100)
≥0,55	10 (%7,4)	125 (%92,6)	135 (%100)
<u>Toplam</u>	10 (%6,3)	148 (%93,7)	158 (%100)

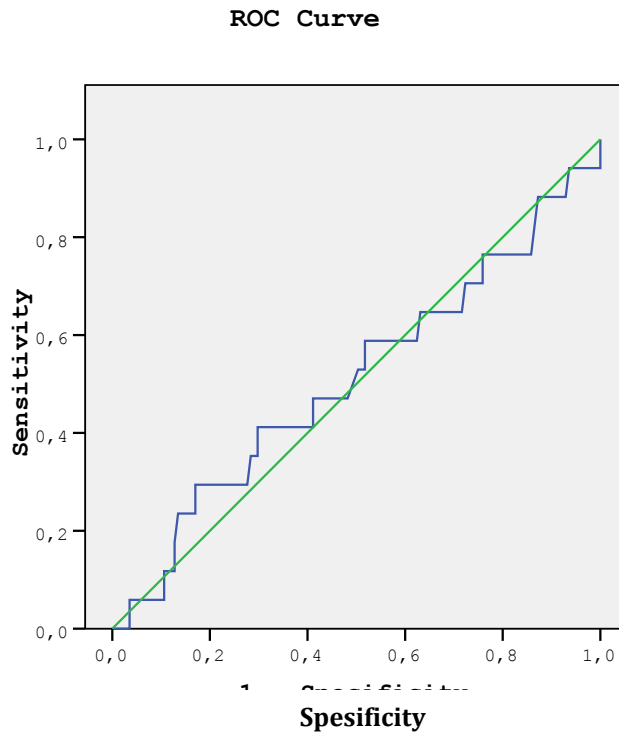
*Ki kare testi: p değeri= 0,177

15-18. gebelik haftalarında bakılan sağ ve sol uterin arter PI'nin ortalama (UAPIort) değerleri alındı ve ROC eğrisi çizildi. Kötü gebelik sonuçları için sınır değer % 58,8 sensitivite ve % 48,2 spesifisite ile 1,08'den kesildi. (Tablo 7) Bu değere göre gebelik sonuçları karşılaştırıldı. (Tablo 8) İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p değeri 0,582)

Her gebe için UAPIort alındıktan sonra toplam 158 hasta için grubun ortalaması alındı ve grup ikiye bölündü. (Tablo 9) Bu iki grubun gebelik sonuçları ve bebek doğum ağırlıkları karşılaştırıldı. (Tablo 10,11) Bebek doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark saptandı. (p değeri= 0,025) UAPIort 1,19 ve üzerinde olan grupta, ortalama bebek doğum ağırlığının 155 gr daha düşük olduğu belirlendi.

Uterin arterde olduğu gibi umbilikal arterin doppler ultrasonu da 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında yapıldı. Bu dönemlere ait umbilikal arter PI değerleri hesaplandı ve ROC eğrisi çizildi. (Tablo 12,13) 20-24. gebelik haftalarında umbilikal arter PI için sınır değer 1,135 alındığında kötü gebelik sonuçları için % 70,6 sensitivite ve % 48,9 spesifisiteye ulaşıldı. 28-32. gebelik haftalarında umbilikal arter PI için ise sınır değer 0,85 alındığında kötü gebelik sonuçları için % 82,4 sensitivite ve % 22,7 spesifisiteye ulaşıldı.

Tablo 7: 15-18. gebelik haftalarında uterin arter PI ortalamalarına ait ROC eğrisi



Tablo 8: 15-18. gebelik haftalarında uterin arter PI ortalama değerlerine göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

<u>Uterin arter PI ortalama değeri</u>	<u>Kötü gebelik sonucu var</u>	<u>Kötü gebelik sonucu yok</u>	<u>Toplam</u>
<1,08	7 (%9,3)	68 (%90,7)	75 (%100)
≥1,08	10 (%12)	73 (%88)	83 (%100)
<u>Toplam</u>	17 (%10,8)	141 (%89,2)	158 (%100)

*Ki kare testi: p değeri= 0,582

Tablo 9: UAPIort için ortalama, ortanca, en kek ve en büyük değerleri gösteren tablo

Sayı:158	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	En kek	En büyük
UAPIort	1,18	1,13	0,40	0,50	2,60

Tablo 10: UAPIort için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

<u>Uterin arter PI ortalama değeri</u>	<u>Kötü gebelik sonucu var</u>	<u>Kötü gebelik sonucu yok</u>	<u>Toplam</u>
≤1,18	9 (%10)	81 (%90)	90 (%100)
≥1,19	8 (%11,8)	60 (%88,2)	68 (%100)
<u>Toplam</u>	17 (%10,8)	141 (%89,2)	158 (%100)

*Ki kare testi: p değeri= 0,723

Tablo 11: UAPIort için ortalamasının altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

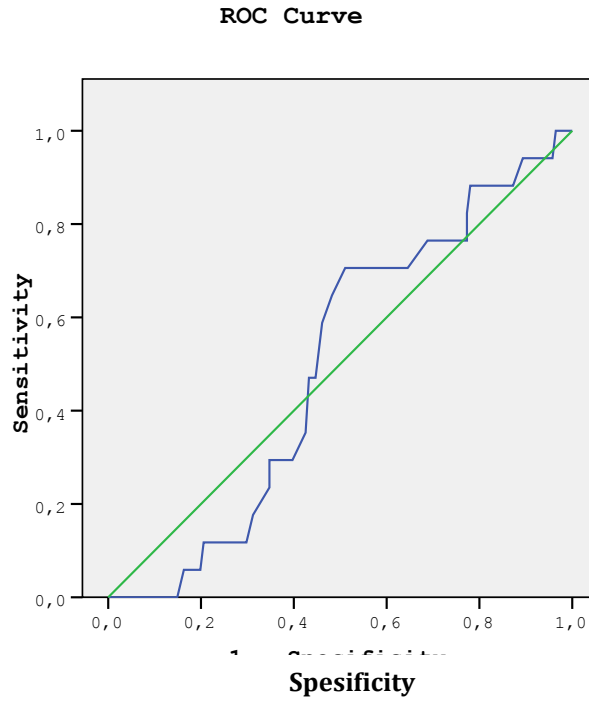
UAPIort	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	En küçük	En büyük	Sayı
$\leq 1,18$	3320,2	3350	411,1	2400	4105	90
$\geq 1,19$	3165,7	3145	445,8	1860	4600	68

*T-test: p değeri= **0,025**

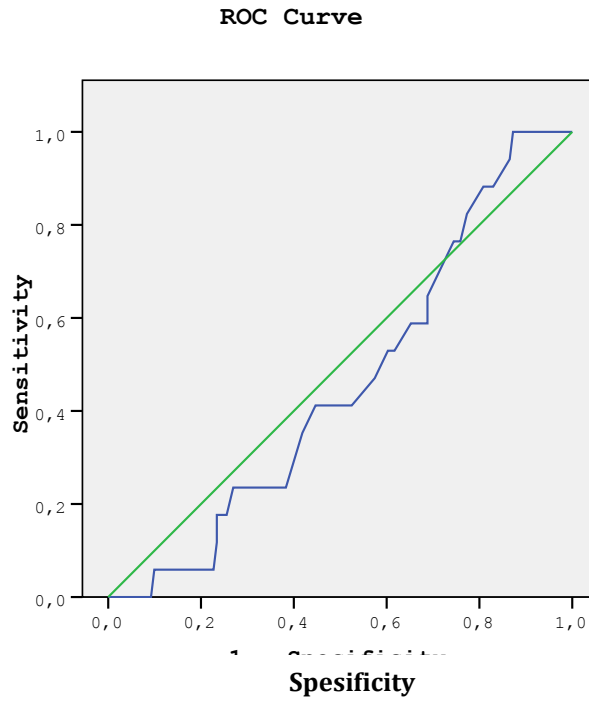
20-24 ve 28-32. gebelik haftalarında bakılan umbilikal arter PI değerlerinin ortalaması alındı (Tablo 14) ve bu değerlere göre iki grup oluşturuldu. Bu iki grubun gebelik sonuçları ve bebek doğum ağırlıkları karşılaştırıldı. (Tablo 15,16,17,18) 20-24. gebelik haftalarında $1,17 \pm 0,25$ ortalama değerine göre oluşturulan iki grupta gebelik sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p değeri= 0,852) Umbilikal arter PI değeri ortalamasının altındaki grubun lehine olan 126 gr'lık bir ağırlık farkı vardı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p değeri= 0,069) 28-32. gebelik haftalarında $0,97 \pm 0,15$ ortalama değerine göre oluşturulan iki grupta ise yine umbilikal arter PI indeksi düşük olanlarda ortalama bebek ağırlığı daha fazlaydı, (yaklaşık 104 gr) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p değeri= 0,133) Gebelik sonuçları arasında da iki grup arasında belirgin bir fark saptanmadı. (p değeri= 0,783)

15-18. gebelik haftalarında bakılan bilateral uterin arter doppler ultrasonda RI değerleri hesaplandı ve her gebe için iki tarafın ortalaması alındı. (UARIort) Elde edilen değerler ile ROC eğrisi çizildi. (Tablo 19) 0,582 sınır değeri alındığında kötü gebelik sonuçları açısından %58,8 sensitivite ve % 34 spesifisiteye ulaşıldı.

Tablo 12: 20-24. gebelik haftası umbilikal arter PI değerlerine ait ROC eğrisi



Tablo 13: 28-32. gebelik haftası umbilikal arter PI değerlerine ait ROC eğrisi



Tablo 14: 20-24 ve 28-32. gebelik haftalarında umblikal arter PI için ortalama, ortanca, en küçük ve en büyük değerleri gösterir tablo

Umblikal arter PI	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	En küçük	En büyük	Sayı
20-24 hft	1,17	1,14	0,25	0,68	2,83	158
28-32 hft	0,97	0,95	0,15	0,68	1,62	158

Tablo 15: 20-24. gebelik haftası umblikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

<u>Umblikal arter PI</u>	<u>Kötü gebelik sonucu var</u>	<u>Kötü gebelik sonucu yok</u>	<u>Toplam</u>
<1,17	9 (%10,3)	78 (%89,7)	87 (%100)
≥1,17	8 (%11,3)	63 (%88,7)	71 (%100)
<u>Toplam</u>	17 (%10,8)	141 (%89,2)	158 (%100)

*Ki kare testi: p değeri= 0,852

Tablo 16: 20-24. gebelik haftası umblikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

<u>Umblikal arter PI</u>	Ortalama	Standart Sapma	Sayı
<1,17	3310,1	428,7	87
≥1,17	3184,7	428,6	71

*T-test: p değeri= 0,069

Tablo 17: 28-32. gebelik haftası umbilikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

<u>Umbilikal arter PI</u>	<u>Kötü gebelik sonucu var</u>	<u>Kötü gebelik sonucu yok</u>	<u>Toplam</u>
<0,97	10 (% 11,4)	78 (% 88,6)	88 (% 100)
≥0,97	7 (% 10)	63 (% 90)	70 (% 100)
<u>Toplam</u>	17 (% 10,8)	141 (% 89,2)	158 (% 100)

*Ki kare testi: p değeri= 0,783

Tablo 18: 28-32. gebelik haftası umbilikal arter PI için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

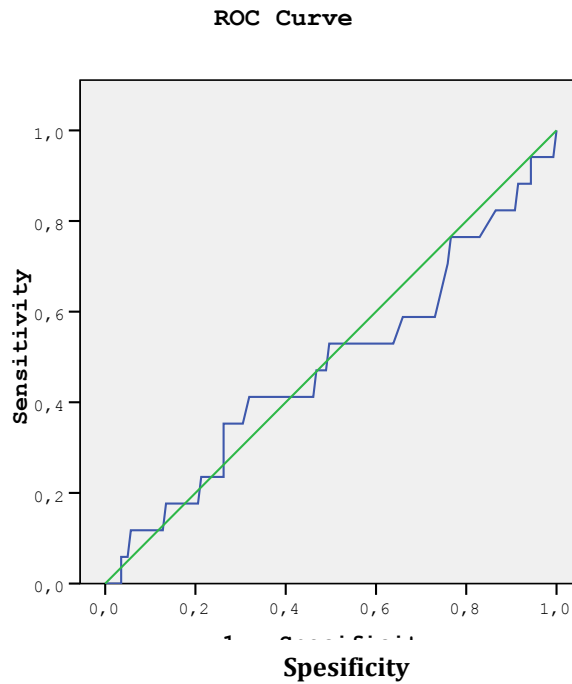
<u>Umbilikal arter PI</u>	Ortalama	Standart Sapma	Sayı
<0,97	3299,1	455,7	88
≥0,97	3196,6	395,7	70

*T-test: p değeri= 0,133

Her gebe için UARI_{ort} alındıktan sonra toplam 158 hasta için grubun ortalaması alındı ve grup ikiye bölündü. (Tablo 20) Bu iki grubun gebelik sonuçları ve bebek doğum ağırlıkları karşılaştırıldı. (Tablo 21,22) Gebelik sonuçları açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p değeri= 0,797) Ortalama bebek doğum ağırlıklarında ise UARI_{ort} değerleri ortalamanın altında kalan grupta 169 gr daha fazlaydı. Bu sonucun istatistiksel anlamlılık içerdiği saptandı. (p değeri= 0,013)

20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında bakılan HC/AC oranları için ROC eğrileri oluşturuldu. (Tablo 23,24) 20-24. gebelik haftaları için sınır değer 1,135 alındığında kötü gebelik sonuçları için % 58,8 sensitivite ve % 49,6 spesifisiteye ulaşıldı. 28-32. gebelik haftaları için ise sınır değer % 52,9 sensitivite ve % 41,1 spesifisite ile 1,075'den kesildi.

Tablo 19: 15-18. gebelik haftalarında uterin arter RI ortalama değerlerine ait ROC eğrisi



Tablo 20: UARIort için ortalama, ortanca, en küçük ve en büyük değerleri gösteren tablo

Sayı: 158	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	En küçük	En büyük
UARIort	0,62	0,62	0,10	0,38	

Tablo 21: UARIort için ortalamanın altında ve üstünde kalan grupların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

<u>Uterin arter RI ortalama değer</u>	<u>Kötü gebelik sonucu var</u>	<u>Kötü gebelik sonucu yok</u>	<u>Toplam</u>
<0,62	8 (% 10,1)	71 (89,1)	79 (% 100)
≥0,62	9 (% 11,4)	70 (% 88,6)	79 (% 100)
Toplam	17 (% 10,8)	141 (% 89,2)	158 (% 100)

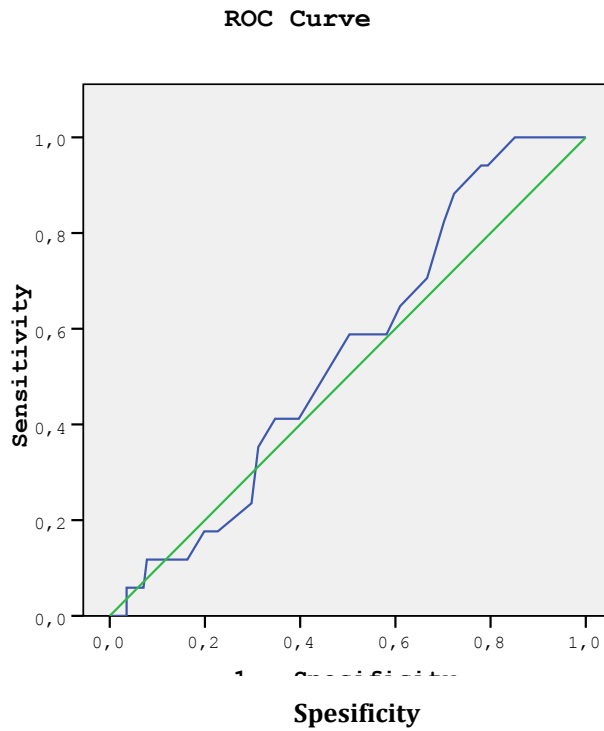
*Ki kare testi: p değeri= 0,797

Tablo 22: UARIort için ortalamasının altında ve üstünde kalan grupların bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

UARIort	Ortalama	Standart sapma	Sayı
<0,62	3338,3	413,5	79
≥0,62	3169,1	435,8	79

*T-test: p değeri= 0,013

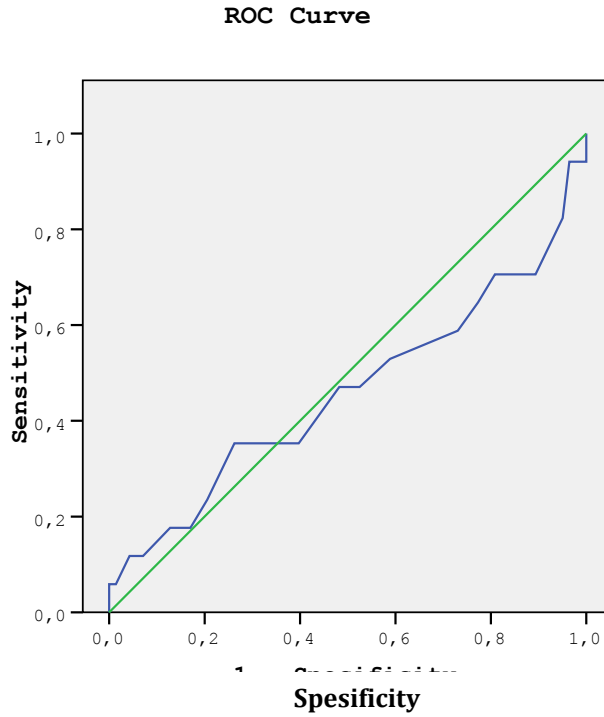
Tablo 23: 20-24. gebelik haftalarında bakılan HC/AC oranı için ROC eğrisi



20-24 ve 28-32. gebelik haftalarında ultrason ile bakılan fetal biometrik ölçümlere göre hesaplanan tahmini gebelik haftası, son adet tarihinine göre hesaplanan gebelik haftasından 1 haftanın üzerinde gerilik gösteren gebeler ve 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında ölçülen HC/AC oranları sırası ile 1,15 ve 1,10 üzerinde (daha önceki literatür bilgilerine göre belirlendi) olan gebeler erken başlangıçlı gelişme geriliği açısından riskli grup olarak kabul edildi (38,39,40). Bu riskli gebeler ve ölçümleri son adete göre uyumlu olan gebeler ile gebelik sonuçları, bebek doğum ağırlıkları ve PAPP-A değerleri açısından karşılaştırıldı. (Tablo 25,26,27) Gebelik sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p değeri= 0,045) İki grup arasında ortalama bebek doğum

ağırlıkları açısından 217 gr'lık istatistiksel anlamlılık içeren bir fark saptandı. (p değeri= 0,011)
PAPP-A açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p değeri= 0,585)

Tablo 24: 28-32. gebelik haftalarında bakılan HC/AC oranı için ROC eğrisi



Tablo 25: Gebeliğin 20-24 ve 28-32. haftalarında bakılan fetal biometrik ölçümlere göre gebelik sonuçlarının karşılaştırılması

<u>Fetal Biometrik Ölçümler</u>	<u>Kötü gebelik sonucu var</u>	<u>Kötü gebelik sonucu yok</u>	<u>Toplam</u>
Uygun	11 (%8,5)	119 (%91,5)	130 (% 100)
Uygun Değil	6 (%21,4)	22 (%78,6)	28 (% 100)
<u>Toplam</u>	17 (10,8)	141 (%89,2)	158 (% 100)

*Ki kare testi: p değeri= **0,045**

Tablo 26: Gebeliğin 20-24 ve 28-32. haftalarında bakılan fetal biometrik ölçümlere göre bebek doğum ağırlıklarının karşılaştırılması

<u>Fetal Biometrik Ölçümler</u>	Ortalama	Ortanca	Standart sapma	En küçük	En büyük	Sayı
Uygun	3292,1	3313,5	440,7	1860	4600	130
Uygun Değil	3075,7	3110	341,1	2500	3740	28

*Mann-Whitney test: p değeri= **0,011**

Tablo 27: Gebeliğin 20-24 ve 28-32. haftalarında bakılan fetal biometrik ölçümlere göre PAPP-A değerleri

<u>Fetal Biometrik Ölçümler</u>	<u>PAPP-A < 0,55</u>	<u>PAPP-A ≥ 0,55</u>	<u>Toplam</u>
Uygun	18 (% 13,8)	112 (% 86,2)	130 (% 100)
Uygun Değil	5 (% 17,9)	23 (% 82,1)	28 (% 100)
<u>Toplam</u>	23 (% 14,6)	135 (% 85,4)	158 (% 100)

*Ki kare testi: p değeri= 0,585

TARTIŞMA

Bozulmuş plasentasyon, gebelik sürecinin anne ve/veya bebek açısından kötü sonuçlanmasına yol açan en önemli nedenlerden birtanesidir. Preeklampsi, IUGR, preterm doğum, prematüre doğum gibi hoş olmayan gebelik sonuçlarının etiyojisi üzerine yapılan incelemeler normal plasental gelişimin önemine dikkat çekmektedir (46). Meekins'in ve diğer birçok araştırmacının yaptığı çalışmalarda gösterdiği gibi patolojik değişikliklerin birçoğu plasental implantasyon ve gelişimin gerçekleştiği gebeliğin ilk üç ayında olmaktadır (47,48,49). Gerçekleşen bu değişiklikleri hastalık süreci başlamadan gösterebilen belirteçler, bize bu durumlara karşı erken önlem alma hatta belki de gelecekte engel olma şansı verecektir. İşte bu nedenle perinataloji dünyası özellikle son yıllarda plasental kusurları belirlemek amacıyla birçok plasental biyokimyasal belirteç, çeşitli renkli doppler ultrason yöntemleri ve parametreleri, fetal ve plasental gelişimi değerlendiren çeşitli ultrasonografik yöntemler üzerinde çalışmalar üretmektedir.

Bizim çalışmamızda da ilk üç ay testi sırasında bakılan PAPP-A, ikinci üç ayda bakılan uterin arter ve ikinci ve son üç ayda bakılan umbilikal arter doppler ultrason parametreleri ve fetal biometrik ölçümler incelenerek plasentasyon kusuruna bağlı oluşması muhtemel kötü gebelik sonuçları öngörülme çalışıldı.

Genel fetal triploidi taraması için neredeyse rutin hale gelen anne kanından bakılan hCG, serbest β -hCG, inhibin, inhibin-A, PAPP-A, AFP, estriol ve unkonjuge estriol plasentanın iyilik halini göstermek açısından en çok ilgilenilen belirteçler olmuştur. Bu belirteçlerden 10-14. gebelik haftalarında bakılan hCG ($<0,5$ MoM) ve PAPP-A'nın ($<0,4$ MoM) düşük değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilgisi gösterildi. Yine birçok çalışmada ikinci üç ayda açıklanamayan serum AFP (> 2.5 MoM), hCG (> 3.0 MoM) ve/veya inhibin-A (≥ 2.0 MoM) yüksekliğinin ya da düşük serum AFP (< 0.25 MoM) ve/veya unkonjuge estriol (< 0.5 MoM) düzeyinin gelişebilecek kötü gebelik sonuçları açısından riskli olduğu gösterildi (50,51,52,53,54). Buna zıt olarak, Morssink ve arkadaşlarının yaptığı PAPP-A ve serbest β -hCG'nin ilk üç ay sırasında ölçülen değerlerinin fetal gelişme geriliği ve preterm doğum gibi gebelik sonuçları açısından bir anlamının olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (54). Bizim çalışmamızda da 11-14. gebelik haftalarında bakılan PAPP-A değeri için çizilen ROC eğrisinde sınır değer $0,72$ MoM alındığında % 82,4 sensitivite ve % 29,8 spesifisite ile kötü gebelik sonuçlarını yakalamak mümkün oldu. Bununla birlikte daha önce yapılan çalışmalara göre referans PAPP-A değeri $0,55$ olarak alındığında gebelik sonucu, bebek doğum ağırlıkları ve uterin arter dopplerinde çentiklenme açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Çalışmamızın sonuçlarını ve daha önceki araştırmaları dikkate aldığımızda

PAPP-A için, obstetrik komplikasyonlar açısından, kesin olarak belirlenebilen bir sınır değeri mevcut değildir.

Patolojik plasantasyonun erken saptanmasında kullanılan bir diğer yöntem de gebeliğin çeşitli haftalarında bakılan uterin arter doppler ultrasonudur. Çalışmamızda uterin arter doppler ultrasonu 15-18. gebelik haftalarında bakıldı ve her iki tarafın ortalamaları alınarak ROC eğrisi çizildi. Uterin arter PI ortalama değeri 1,08 iken kötü gebelik sonuçları için % 58,8 sensitivite ve % 48,2 spesifisiteye ulaşıldı. Uterin arter ortalama PI (UARIort) için gebe grubunun ortalaması $1,18 \pm 0,40$ olarak bulundu ve grup bu değere göre ikiye bölündüğünde gebelik sonuçları açısından anlamlı fark yoktu; ancak ortalama bebek doğum ağırlıkları açısından, PI daha düşük olan grubun lehine, istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p değeri= 0,025) Bu sonuç bize yüksek uterin arter PI'nin fetal doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceğini gösterdi. Cooper ve arkadaşlarının 229 gebede yaptığı çalışmada da özellikle PAPP-A değeri 0,4 MoM'un altındaki gebelerde 22. gebelik haftasında bakılan uterin arter PI ortalama değerinin yüksek olmasının preterm doğum, SGA ve düşük doğum ağırlığını öngörmeye etkisi vurgulanmıştır (55). Pilalis ve arkadaşları ise 878 gebeyi 11-14. gebelik haftalarında değerlendirmişler ve SGA'yı öngörmeye uterin arter doppler ultrasonu ve PAPP-A'nın bağımsız birer faktör olduğunu ayrıca bu ikisinin kombinasyonunun tanı koymada daha etkin olduğunu vurgulamışlardır (56). Van den Elzen, Martin ve Gomez'in yaptığı vaka sayısı yüksek çalışmalarda da 11-14. gebelik haftalarında uterin arter PI yüksekliğinin gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkları belirlemedeki değeri vurgulanmıştır (25,26,27). Bununla birlikte nerdeyse tüm çalışmalarda normal PI değerlerinin obstetrik komplikasyonları dışlamadığını da önemle belirtmek gerekir (57). Diğer araştırmalar içerisinde bizim çalışmamızın yerinin, vaka sayısının daha önce yapılanlara göre azlığına rağmen, gebelik sürecinin farklı bir penceresinde uterin arter PI değerlerini göstermesinden kaynaklanacağını düşünmekteyiz.

Uterin arter doppler ultrasonunda incelenen diğer bir parametre ise RI'dir. Çalışmamızda tüm hastaların uterin arter RI ortalama (UARIort) değerleri çıkarılmış ve ROC eğrisi çizilmiştir. Kötü gebelik sonuçlarını %58,8 sensitivite ve % 34 spesifisiteyle 0,582 sınır değerden saptamak mümkün olmuştur. UARIort için de tüm grubun ortalaması alınıp, bu değerden ($0,62 \pm 0,10$) grup ikiye bölündüğünde obstetrik komplikasyonlar açısından anlamlı bir farka ulaşamadık; ancak iki grubun ortalama bebek doğum ağırlıkları arasında 169 gr'lık bir fark vardı. (p değeri= 0,013) Bu sonuç bize uterin arter PI'de olduğu gibi yüksek RI'nin de fetal doğum ağırlığında azalmaya yol açabileceğini gösterdi. Literatürde uterin arterde RI yüksekliğinin ve uterin çentiğin preeklampsi ve SGA'yı öngörebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (58,59,60,61,62). Yüksek popülasyonlu gruplarla genellikle gebeliğin 18-24. gebelik haftaları arasında yapılan bu çalışmalarda RI değeri

için 95 persentilin üzeri ya da 0,56-0,58 gibi sınır değerler kullanılmış ve % 63 ile % 95'lere varan sensitivite değerlerine ulaşıldığı ileri sürülmüştür (63,64,65,66,67). Bizim çalışmamızda da elde edilen 0,582 sınır değeri farklı gebelik haftalarında ölçülmüş olsa dahi daha önce yapılan çalışmalara yakın bir RI değeridir. Uterin arterde unilateral ya da bilateral çentiklenme gösteren hastaların gebelik sonuçları açısından çalışmamızda hiçbir anlamlı fark saptanmamıştır.

Uterin arterde olduğu gibi umblikal arterin doppler ultrasonu da 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında yapıldı. 20-24. gebelik haftalarında umblikal arter PI için sınır değer 1,135 alındığında kötü gebelik sonuçları için % 70,6 sensitivite ve % 48,9 spesifisiteye ulaşıldı. 28-32. gebelik haftalarında umblikal arter PI için ise sınır değer 0,85 alındığında kötü gebelik sonuçları için % 82,4 sensitivite ve % 22,7 spesifisiteye ulaşıldı. Ghosh ve arkadaşlarının gelişme geriliği açısından riskli 353 gebede yaptığı prospektif çalışmada uterin arter doppler anormalliği % 33,4, umblikal arter doppler anormalliği % 28,4 hastada saptandı (35). Bu iki grup arasında obstetrik komplikasyonlar açısından korelasyon olduğu görüldü. Yine Arauz ve arkadaşlarının preeklampitik gebelerde yaptığı PI ölçümlerinde yüksek persentil değerlerinde gebelik sonuçlarının daha kötü olduğu ve bebek doğum ağırlıklarının daha düşük olduğu belirlendi (36). Soregaroli ve arkadaşlarının 578 düşük doğum ağırlıklı bebekte yaptığı retrospektif çalışmada da umblikal arter PI değeri arttıkça ortalama doğum haftalarının gittikçe küçüldüğü görüldü (68). Bizim çalışmamızı da içine alan tüm bu sonuçlar umblikal arter PI artışının fetal gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve preeklampsi gibi obstetrik komplikasyonlar açısından bir belirteç olduğunun ifadesidir; ancak gebelik haftasına göre yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip kesin sınır değerler henüz elde edilememiştir (69,70,71,72,73,74,75). Bununla birlikte, Cochrane incelemelerinin de gösterdiği gibi, umblikal arter PI ya da diğer parametrelerinin normal saptanmasının iyi bir gebelik sonucunu öngörmeyeceğini de burada tekrar vurgulamak gerekir (37,76).

Ultrasonografik biyometri, fetal gelişimin izleminde önemli bir tanısal araçtır. Elbette ki miadında sağlıklı bir bebek dünyaya getirmek olan gebelik sürecinin izleminde fetal yapıların ultrasonografik ölçümleri ve birbirlerine göre oranları önemli bir yer edinecektir. Son adet tarihine göre belirlenen gebelik haftasının ultrasonografik ölçümlere göre belirlenen tahmini gebelik haftası ile uyumsuz olması (çeşitli kaynaklara göre 1 veya 2 hafta gerilik) simetrik gelişme geriliği, HC/AC oranı gibi oranlarda daha önce belirlenen sınır değerlere göre uyumsuzluk (AC'nin HC'ye göre oransal olarak olması gerekenden daha küçük kalması) asimetrik gelişme geriliği olarak adlandırılır. Çalışmamızda 20-24 ve 28-32. gebelik haftalarında ultrason ile bakılan fetal biometrik ölçümlere göre hesaplanan tahmini gebelik haftası, son adet tarihine göre hesaplanan gebelik haftasından 1

haftanın üzerinde gerilik gösteren gebeler ve 20-24. ve 28-32. gebelik haftalarında ölçülen HC/AC oranları sırası ile 1,15 ve 1,10 üzerinde olan gebeler erken başlangıçlı gelişme geriliği açısından riskli grup olarak kabul edildi. Riskli olarak kabul edilen gebeler diğer gebelerde karşılaştırıldı. Gebelik sonuçları açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. (p değeri= 0,045) İki grup arasında ortalama bebek doğum ağırlıkları açısından da 217 gr'lık istatistiksel anlamlılık içeren bir fark saptandı. (p değeri= 0,011) PAPP-A açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p değeri= 0,585) HC/AC oranı gebelik haftası ilerledikçe AC'deki artışa bağlı küçülen bir parametredir. Bu konuda Snijders ve arkadaşlarının 1994 yılında 1040 gebede yaptığı ve gebelik haftalarına göre HC/AC oranlarının persentil değerlerinin çıkarıldığı çalışma baz alınabilir. Literatürde HC/AC oranının 90 persentilin üzerindeki değerlerinin kötü gebelik sonuçları ve düşük bebek doğum ağırlığı ile ilişkilendiren Fox ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışma ve Colley ve arkadaşlarının HC/AC oranını ponderel indeksi ile zayıf korelasyonunu saptayan çalışma dışında çok fazla araştırma yoktur (38,39,78,). Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar da, literatüre ek olarak, hassas fetal biometrik ölçümler ve HC/AC oranı değerlendirmesi ışığında gebelik sonuçları ve bebek doğum ağırlığı açısından anlamlı bulgular elde etmemenin mümkün olduğunu gösterdi (79,80).

Perinatalojinin şu ana kadar çözemediği en büyük sorunlardan birtanesi, gebeliğin ilk haftalarında oluşan plasental yetmezliğe bağlı ortaya çıkan hastalıklar ve bunların anne ve bebek üzerindeki sağaltımı güç bazen imkansız sonuçlarıdır. Bu hastalıkları henüz anne ve bebeğe zarar vermeden saptamak hekime tedavi gücü açısından yarar sağlayabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar, plasental yetersizliğin anne ve bebek üzerindeki olumsuz etkilerini erken öngörmenin mümkün olduğunu göstermiştir; ancak tek başına bir tarama testi olarak kullanılacak bir değerlendirme yönteminin oluşmadığı açıktır. Bu nedenle kullanmakta olduğumuz biyokimyasal ve ultrasonografik yöntemlerin belki de farklı kombinasyonlarının kullanılması gerekmektedir. Gelecekte plasental yetmezliğe bağlı obstetrik komplikasyonları erken öngörmek için, yüksek hasta sayılı, çok merkezli araştırmalar ışığında biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçler için belirli bir kombinasyon ve kesin sınır değerler içeren bir tarama testinin oluşturulması gereği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May; 188: 1354–9.
2. S.L. Costa , L. Proctor , J.M. Dodd , M. Toal , N. Okun , J.A. Johnson, R. Windrim , J.C.P. Kingdom. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta* 2008 Dec; 29: 1034–1040
3. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 Jul; 20: 219–225.
4. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Golbus MS, Hook EB. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. *N Engl J Med* 1991 Jul; 4: 325-6.
5. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, Cameron AD, Connor MJ, Dobbie R. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006 Jan; 107(1): 161–166.
6. Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, Simchen MJ, Malik A, Kelly E, et al. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta* 2004 Sep-Oct; 25(8-9): 735–41.
7. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Dec; 175(6): 1534–42.
8. Whittle W, Chaddha V, Wyatt P, Huppertz B, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with ‘unexplained’ abnormal maternal serum screening results. *Clin Genet* 2006 Feb; 69(2): 97–104.

9. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Jul; 104(7): 811-7.
10. Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski JC. Pregnancy-associated plasma protein A: Has this biomarker crossed the boundary from research to clinical practice? *Drug News Perspect.* 2009 Jul-Aug; 22(6): 341-8.
11. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2010 May; 30(5): 471-7
12. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008 Jan; 28(1): 7-10.
13. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jan; 31(1): 15-9.
14. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Feb; 31(2): 147-52
15. Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Topping N, Uldbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn.* 2010 Jun; 30(6): 503-8.
16. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK. First-trimester maternal serum levels of placental hormones are independent predictors of second-trimester fetal growth parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Feb; 27(2): 156-61.

17. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK. First-trimester maternal serum level of pregnancy-associated plasma protein-A is an independent predictor of fetal maxillary bone length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jan; 27(1): 9-12.
18. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, Lau TK. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jan; 31(1): 10-4.
19. Prefumo F, Canini S, Crovo A, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first trimester fetal bone length and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Hum Reprod.* 2006 Nov; 21(11): 3019-21.
20. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 87(4): 1762-7.
21. Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, Rizzo N, Elmakky A, Jun HS, Hahn WB, Cha DH. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn.* 2008 Aug; 28(8): 704-9.
22. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003 Dec 15; 23(12): 990-6.
23. Fleischer A.C., Manning F.A., Jeanty P., Romero R. (Çeviri: Yüksel A.) *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi.* Ulusal Tıp Kitabevi, 5. baskı; p: 223-30.
24. Schmidt W, Kurjak A. *Color Doppler Sonography in Gynecology and Obstetrics.* Thieme 2005; p: 116-22.

25. Van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quintero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995 May; 5(5): 328-3
26. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec; 18(6): 583-6.
27. Gomez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Oct; 26(5): 490-4.
28. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet.* 1983 Mar; 26;1: 675-7.
29. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, D'Alton ME. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep; 193(3): 1208-12.
30. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Mar; 7(3): 182-8.
31. Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997 Feb; 9(2): 94-100.
32. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet.* 1990 Jun 30; 335(8705): 1548-51.

33. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol.* 1993 Jul; 82(1): 78-83.
34. Fleischer A.C., Manning F.A., Jeanty P., Romero R. (Çeviri: Yüksel A.) *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi.* Ulusal Tıp Kitabevi, 5. baskı; p: 251-5.
35. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG.* 2009 Feb; 116(3): 424-30.
36. Arauz JF, León JC, Velásquez PR, Jiménez GA, Pérez CJ. Umbilical artery Doppler velocimetry and adverse perinatal outcome in severe pre-eclampsia. *Ginecol Obstet Mex.* 2008 Aug; 76(8): 440-9.
37. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8; 9: CD
38. Fox NS, Shalom D, Chasen ST. Second-trimester fetal growth as a predictor of poor obstetric and neonatal outcome in patients with low first-trimester serum pregnancy-associated plasma protein-A and a euploid fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan; 33(1): 34-8.
39. Fox NS, Huang M, Chasen ST. Second-trimester fetal growth and the risk of poor obstetric and neonatal outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jul; 32(1): 61-5.
40. Blackwell SC, Moldenhauer J, Redman M, Hassan SS, Wolfe HM, Berry SM. Relationship between the sonographic pattern of intrauterine growth restriction and acid-base status at the time of cordocentesis. *Arch Gynecol Obstet.* 2001 Jan; 264(4): 191-3.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee on Obstetric Practice. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Apr; 77(1): 67-75.
42. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Hypertensive disorders in pregnancy. In *Williams Obstetrics*, 21 st ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p: 567-618.

- 43.** Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb; 101(2): 380-92.
- 44.** Greene MF. Screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1997 Nov 27; 337(22): 1625-6.
- 45.** American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: p: 103-105
- 46.** Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Oct; 93(10): 1049-59.
- 47.** Meekins JW, McLaughlin PJ, West DC, McFadyen IR, Johnson PM. Endothelial cell activation by tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and the development of pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1994 Oct; 98(1): 110-4.
- 48.** Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 Aug; 101(8): 669-74.
- 49.** Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, van Assche A, McFadyen IR. Immunohistochemical detection of lipoprotein(a) in the wall of placental bed spiral arteries in normal and severe preeclamptic pregnancies. *Placenta.* 1994 Jul; 15(5): 511-24
- 50.** Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Khan KS. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Aug 4; 8: 33.
- 51.** Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Desilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Oct; 30(10): 918-49.

- 52.** Kaymaz C. Birinci ve ikinci trimester maternal serum homosistein seviyeleri ve uterin arter Doppler ultrason ölçümleri ile normal plasentasyonun ilişkisi. Uzmanlık tezi; 2007.
- 53.** Kwik M, Morris J: Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003 , 43(6): 438-442
- 54.** Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, Mantingh A. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. Prenat Diagn. 1998 Feb; 18(2): 14.
- 55.** Cooper S, Johnson JA, Metcalfe A, Pollard J, Simrose R, Connors G, Jones D, Roggensack A, Krause R, Lange I. The predictive value of 18 and 22 week uterine artery Doppler in patients with low first trimester maternal serum PAPP-A. Prenat Diagn. 2009 Mar; 29(3): 248-5.
- 56.** Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007 Jan; 86(5): 530-4.
- 57.** Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. J Perinat Med. 1990; 18(3): 165-72.
- 58.** Dane B, Dane C, Kiray M, Cetin A, Koldas M, Erginbas M. Correlation between first-trimester maternal serum markers, second-trimester uterine artery doppler indices and pregnancy outcome. Gynecol Obstet Invest. 2010 Apr; 70(2): 126-31.
- 59.** Abbas Z. Preeklampsi ve intrauterine gelişme geriliği prediksyonunda birinci trimester doppler ultrason, maternal ekokardiografi ve biyokimyasal parametrelerin (PAPP-A, İnhibin A, Aktivin A, sE-Selektin) yeri. Uzmanlık tezi; 2005.

- 60.** Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal K. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Aug; 75(7): 612-9.
- 61.** Valensise H, Bezzeccheri V, Rizzo G, Tranquilli AL, Garzetti GG, Romanini C. Doppler velocimetry of the uterine artery as a screening test for gestational hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993 Jan 1; 3(1): 18-22.
- 62.** Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Mar; 27(3): 301-305.
- 63.** Jacobson SL, Imhof R, Manning N, Mannion V, Little D, Rey E, Redman C. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jan; 162(1): 110-4.
- 64.** Soares SC, Fratelli N, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb; 29(2): 146-9.
- 65.** Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Aug; 12(2): 78-88.
- 66.** Schmidt W, Kurjak A. Color Doppler Sonography in Gynecology and Obstetrics. Thieme 2005; p: 129-134
- 67.** Mires GJ, Christie AD, Leslie J, Lowe E, Patel NB, Howie PW. Are 'notched' uterine arterial waveforms of prognostic value for hypertensive and growth disorders of pregnancy? *Fetal Diagn Ther.* 1995 Mar; 10(2): 111-8.
- 68.** Soregaroli M, Bonera R, Danti L, Dinolfo D, Taddei F, Valcamonico A, Frusca T. Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002 Mar; 11(3): 199-203.
- 69.** Giles WB, Trudinger BJ, Cook CM, Connelly A. Umbilical artery flow velocity waveforms and twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1988 Dec; 72(6): 894-7.

- 70.** Gaziano EP, Knox H, Ferrera B, Brandt DG, Calvin SE, Knox GE. Is it time to reassess the risk for the growth-retarded fetus with normal Doppler velocimetry of the umbilical artery? *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jun; 170(6): 1734-41
- 71.** Wladimiroff JW, Huisman TW, Stewart PA. Fetal and umbilical flow velocity waveforms between 10-16 weeks' gestation: a preliminary study. *Obstet Gynecol.* 1991 Nov; 78(5): 812-4.
- 72.** Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Blattner P, Randolph G. Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 15; 151(4): 502-5.
- 73.** Devoe LD, Gardner P, Dear C, Faircloth D. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992 Oct; 80(4): 684-7.
- 74.** Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Ng S, Fong E, Connelly A, Wilcox W. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Apr; 98(4): 378-84.
- 75.** Dicke JM, Huettner P, Yan S, Odibo A, Kraus FT. Umbilical artery Doppler indices in small for gestational age fetuses: correlation with adverse outcomes and placental abnormalities. *J Ultrasound Med.* 2009 Dec; 28(12): 1603-10.
- 76.** Alfirovic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Aug 4; 8: CD001450.
- 77.** Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 Jan 1; 4(1): 34-48.
- 78.** Colley NV, Tremble JM, Henson GL, Cole TJ. Head circumference/abdominal circumference ratio, ponderal index and fetal malnutrition. Should head circumference/abdominal circumference ratio be abandoned? *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 Jun; 98(6): 524-7.
- 79.** Campbell S and Thomas A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdominal circumference in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 165-174.

- 80.** Chambers SE, Hoskins PR, Haddad NG, Johnstone FD, McDicken WN, Muir BB. A comparison of fetal abdominal circumference measurements and Doppler ultrasound in the prediction of small-for-dates babies and fetal compromise. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989 Jul; 96(7): 803-8.